

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N° 507

**LES INFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES
PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B :
Intérêt pathogénique et pronostique
de la recherche de ses marqueurs
dans le sérum et dans le foie.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 21 Décembre 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe CHOSSEGROS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 23 Novembre 1949

à LYON 3^e (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

MÉDECINE

U. S. R. LYONNAIN

Année 1970 - 71

LES INFECTIONS RÉPÉTÉES CHRONIQUES

PAR LE V. D. DE CHIFFRE 81

Intérêt pathologique et pronostique

de la répétition de ces infections

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 25 Décembre 1970

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

- 74

Philippe CHOSSEGROS

né le 20 Mars 1940 à Lyon

le 25 Novembre 1970

https://archive.org/details/IA41554218_0010

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N°

**LES INFECTIONS HEPATQUES CHRONIQUES
PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B :
Intérêt pathogénique et pronostique
de la recherche de ses marqueurs
dans le sérum et dans le foie.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe CHOSSEGROS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 23 Novembre 1949

à LYON 3° (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N°

LES INFECTIONS HÉPATIQUES CHRONIQUES

PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B :

Intérêt pathogénique et pronostique

de la recherche de ses marqueurs

dans le sérum et dans la bile.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Philippe CHOSSEGROS

interne des hôpitaux de Lyon

né le 23 Novembre 1949

à LYON 3^e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. Salle

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférence

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. des Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur R. BRETTE

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. FEROLDI
Monsieur le Professeur M. SEPETJIAN
Monsieur le Docteur P. PALIARD (M.C.A.)
Monsieur le Docteur C. TREPO (M.C.A.)

A tous ceux qui par leur appui et leurs encouragements
ont permis l'élaboration de ce travail.

A nos juges qui se sont attardés à le lire.

A notre maître le Professeur R. BRETTE qui a toujours
suivi avec bienveillance les recherches dont il se soutenait.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde
gratitude.

Nos remerciements vont à :

Monsieur le Professeur R. BRETTE

Monsieur le Professeur J. FEROLDI

Monsieur le Professeur M. SEPETJIAN

Monsieur le Professeur Agrégé P. PALLIARD

Monsieur le Professeur Agrégé C. TREPO

Monsieur le Docteur P. CHEVALLIER-QUEYRON

Madame le Docteur F. BERGER

Madame le Docteur CHEVALIER

Mademoiselle L. VITVISKI

Mademoiselle G. BABIN

Mademoiselle M. SEIGNOT

Madame G. LEFEVRE

Madame A. ZAREMSKI

Madame P. COLLET

Monsieur C. PICHOND

*Cette thèse doit son articulation théorique
au Docteur C. TREPO, à qui nous rendons hommage.*

PLAN

INTRODUCTION

LES INFECTIONS PAR LE VIRUS B : REVUE DE LA LITTERATURE

LE VIRUS B

I - STRUCTURE

II - LES ANTIGENES VIRAUX

III - LA REPLICATION VIRALE

INTERACTIONS HOTE-VHB

I - INTRODUCTION

II - IMMUNITE SPECIFIQUE DIRIGEE CONTRE LE VHB

III - AUTO-IMMUNITE

IV - IMMUNITE NON SPECIFIQUE ET INFECTIONS PAR LE VHB

V - AUTRES INTERACTIONS

MATERIEL ET METHODE

I - SUJETS

II - TECHNIQUES

PRESENTATION DES RESULTATS

I - L'IMMUNO-FLUORESCENCE EN CONGELATION ET EN PARAFFINE

II - LA REPARTITION DE L'AGE, DU SEXE, DES STIGMATES D'AUTOIMMUNITE ET DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS EN FONCTION DE LA SEROLOGIE ET DE L'ATTEINTE HEPATIQUE.

III - SEROLOGIE, IMMUNO-HISTO-CHIMIE ET ATTEINTE HEPATIQUE

ANALYSE DES RESULTATS

- I - EVOLUTION NATURELLE DES INFECTIONS CHRONIQUES PAR LE VHB.
- II - APPORT ETIOLOGIQUE DE LA SEROLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOLOGIE
- III - APPORT ETIOLOGIQUE DE LA RECHERCHE SEROLOGIQUE DU VIRUS NON A - NON B
- IV - APPORT EVOLUTIF ET PRONOSTIC DE LA SEROLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOLOGIE
- V - SYNTHESE PATHOGENIQUE ET IMPLICATIONS PRATIQUES POUR LA SURVEILLANCE ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS CHRONIQUES PAR LE VHB

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

- oOo -

INTRODUCTION

Depuis la découverte par BLUMBERG de l'antigène Australia, la connaissance des structures antigéniques du virus de l'hépatite B (VHB) a beaucoup progressé ainsi que les techniques utilisées pour leur mise en évidence. Malgré ces progrès, l'utilité des différents marqueurs sériques et hépatiques pour détecter les infections dues au VHB, apprécier leur évolutivité, définir leur pronostic et affirmer leur guérison est encore imprécise. Il en est de même de la valeur des thérapeutiques actuellement utilisées.

Notre but est donc de préciser, en utilisant une étude combinée sérologique et immunohistologique de malades présentant au moins un marqueur du VHB, la vraie proportion d'hépatopathies chroniques liées à une infection virale B, d'en préciser l'évolutivité et le pronostic et, à partir de ces résultats, d'envisager une approche thérapeutique mieux adaptée.

- oOo -

LES INFECTIONS PAR LE VIRUS B : REVUE DE LA LITTERATURE

LE VIRUS B (VHB)

I - STRUCTURE

On considère actuellement que la structure correspondant au virus B est la particule de DANE (73). C'est un élément sphérique de 42 nm de diamètre composé d'une enveloppe portant l'antigène de surface (Ag HBs), d'une nucléo-capside ou core de 28 nm de diamètre portant l'antigène du core (Ag HBc) (20, 80), contenant de l'antigène e (Ag e) (314), de l'ADN sous forme partiellement bicaténaire (168, 283) et une ADN polymérase (141).

II - LES ANTIGENES VIRAUX

A - L'ANTIGENE DE SURFACE (Ag HBs)

Il a permis à BLUMBERG, en 1963, de découvrir la responsabilité du virus B dans certaines hépatites (46).

1) - Aspect. Sous-types. Constitution chimique

- a) Il est porté par l'enveloppe des particules de DANE pleines ou vides et par des structures filamenteuses et des sphères de 20 nm de diamètre (152).
- b) On a pu définir plusieurs sous-types ayant des structures antigéniques particulières. Leur liste ne semble d'ailleurs pas limitative (71).
- c) Les particules sphériques ont été les plus étudiées. L'Ag HBs y semble constitué de plusieurs polypeptides associés à des lipides. Le rôle des hydrates de carbone est moins bien défini (105). Son association aux structures antigéniques de l'hôte n'est pas parfaitement éclaircie (152, 227).

2) - Ag HBs et infections par l'HBV : au cours des infections par le virus B l'Ag HBs apparaît dans le sérum et dans le foie.

a) Dans le sérum

- α - Au cours des hépatites aiguës. L'Ag HBs est détectable de 1 à 11 semaines après l'inoculation (145, 184). La période d'incubation dépend de la dose infectante et de sa voie de pénétration (77, 185). Les premiers jours son taux fluctue, ce qui correspond peut-être à un cycle de réinfection (41).

Les signes de cytololyse apparaissent normalement de 3 à 6 semaines après la mise en évidence de l'antigène, mais une latence de 20 mois a été décrite (251). Après l'apparition des lésions hépatiques, il persiste de 1 à 5 mois, mais peut parfois être encore détecté au bout d'un an (184). Au début de l'infection il est surtout porté par des particules de Dane puis, dès l'apparition des lésions hépatiques, la proportion des structures filamenteuses et sphériques augmente (153).

β - Dans les infections chroniques

- Chez les porteurs sains, l'Ag HBs est surtout représenté par des structures filamenteuses et sphériques (153). Sa persistance varie avec les séries étudiées (99, 296), mais des données épidémiologiques seraient en faveur d'une élimination augmentant avec la durée de l'infection (286, 312).

- Dans les hépatites chroniques, l'Ag HBs aurait un titre inversement proportionnel à la gravité de l'atteinte hépatique (272). Parfois il n'est pas détectable (181, 261) : masqué dans les complexes immuns circulants (74, 172, 295) ou à un taux sérique trop faible pour être mis en évidence (145).

b) Dans le foie : l'Ag HBs a été détecté dans les hépatocytes au niveau du cytoplasme et de la membrane (110, 130, 188, 263) et dans les cellules de Küpffer (226, 296). Sa répartition a bien été étudiée par KALINKOVA (171) :

α - Au coeur des hépatites aiguës, les études chez le chimpanzé (41, 265) ont permis d'éclaircir les problèmes soulevés par les études humaines (110, 130, 254, 261). L'Ag HBs apparaît après l'Ag HBc un mois avant les lésions hépatiques. Il est d'abord cytoplasmique dans quelques cellules, puis se généralise devenant même membranaire avant le début de la cytololyse (265). Cette dernière entraîne sa diminution puis sa disparition qui peut ne se faire qu'après la négativation de l'Ag HBs sérique (265).

β - Dans les infections chroniques, on a voulu retirer de son expression cellulaire des éléments diagnostiques et pronostiques. Ceci n'a cependant pas toujours été le cas.

- Chez les porteurs sains : leur foie contient, dans la grande majorité des cas, des plages cellulaires de cellules contenant une grande quantité d'Ag HBs cytoplasmique (44, 108, 156, 183, 278). Sa localisation membranaire a été retrouvée par YAMADA et NAKANE sur coupe de foie (365) et par ALBERTI et coll. sur hépatocytes isolés (5).

- Dans les hépatites chroniques, la proportion de malades présentant de l'Ag HBs dans les hépatocytes va de 75 % (80) à 100 % (25, 260). Pour certains le pourcentage de cytoplasmes positif n'aurait pas d'importance (244, 257). Pour d'autres au contraire, il serait d'autant plus faible que l'atteinte hépatique serait grave (55, 158, 183, 263). L'interprétation de la fluorescence membranaire varie avec les auteurs et les techniques utilisées :

Sur coupes de foie RAY et coll. (260) SHIKATA et coll. (296) HUANG et NEURATH (158) l'associent à une atteinte active. GUDAT et BIANCHI (144) la relieraient plutôt à l'importance de la répllication virale. Ces corrélations n'ont pas été retrouvées par d'autres (65, 103).

Sur hépatocytes isolés GUDAT et BIANCHI ont mis en évidence de l'Ag HBs de membrane (131) alors que ARNOLD et Coll. (26) et ALBERTI et Coll. ne l'ont jamais trouvée (6).

En fait, son expression pourrait être masquée par des anticorps qui ont pu être élués de la membrane hépatocytaire (237).

B - L'ANTIGENE DE LA NUCLEOCAPSIDE OU "CORE" (Ag HBc)

1) - Nature

Deuxième structure antigénique de l'HBV, il est porté par la nucléocapside. On peut le mettre en évidence après digestion de l'enveloppe (20).

2) - Ag HBc et infection par l'HBV

a) Dans le sérum. Il n'a jamais été mis en évidence sous forme libre et l'impossibilité d'obtenir une immunité dirigée contre l'Ag HBc chez le lapin, immunisé par du sérum de malade contenant des particules de Dane, confirme son absence (155).

b) Dans le foie : il a surtout été détecté dans les noyaux.

Au cours des hépatites aiguës, il est le premier marqueur viral à apparaître, deux mois à 10 jours avant la cytolysse (41, 265). Il est détectable dans la presque totalité des cellules, juste avant l'apparition des lésions hépatiques, puis décroît et disparaît, pour BERQUIST en même temps que l'Ag HBs (41), pour RAY, jusqu'à un mois après ce dernier (265). Cette disparition accompagne la guérison.

Dans les infections chroniques :

. Les porteurs sains ont pu être séparés en deux groupes : un premier, le plus important présente peu ou pas de noyaux contenant l'Ag HBc (44, 158, 188, 264, 366) ; chez un second, l'Ag HBc est présent dans la majorité des noyaux, ce qui pour GUDAT et BIANCHI pourrait correspondre aux infections néonatales (44).

. Les hépatites chroniques

Au cours des hépatites chroniques actives (HCA) la majorité des auteurs trouvent une expression modérée mais constante d'Ag HBc nucléaire (44, 264, 278, 366). Pour GUDAT et BIANCHI il est toujours présent, mais dans moins de 60 % des noyaux (44), pour RAY, un seul malade sur 7 a plus de 50 % des noyaux positifs (264). Enfin RIZZETTO et YAMADA trouvent une fréquence un peu plus élevée (278, 366). Par contre, LAMOTHE et Coll. ne trouvent de l'Ag HBc que dans un cas sur deux (188) et BUFFET n'en trouve jamais (53). Une immunosuppression augmenterait le nombre des noyaux HBc positifs (44, 264). HUANG et NEURATH l'ont trouvé sur la membrane au cours des HCA (158).

Les hépatites chroniques persistantes ont été moins étudiées, on y retrouve les expressions déjà décrites chez les porteurs sains (44, 264) occasionnellement, l'expression peut être celle des hépatites chroniques actives, le pronostic étant alors plus grave (44).

C - L'ANTIGENE E (Ag e)

Troisième structure antigénique du virus B, il a été découvert en 1972 par MAGNIUS et Coll. (200).

1) - Nature

L'antigène e représente vraisemblablement un complexe de protéines solubles ayant en commun de réagir avec un sérum contenant de l'anticorps anti e. Sa nature a été longuement débattue (229, 313, 348), mais, selon TREPO et Coll. (334), on peut conclure qu'une structure antigénique élémentaire, variant de l'Ag HBc, l'Ag e 3 est associée à des immunoglobulines pour former l'Ag e1 et l'Ag e2. Sa localisation dans les particules de Dane a été controversée (103, 187, 313). Finalement on a pu apporter la preuve de sa présence dans les nucléocapsides (230, 241, 267, 314). L'Ag HBc est sécrété en excès et existe surtout sous forme particulaire libre, dans le sérum.

2) - Age et infectivité

MAGNIUS avait dès 1972 évoqué le rapport âge et infectivité (200). Ceci a été confirmé par des études de transmission verticale mère-enfant (36), 216, 242), ou horizontale : hépatites de la "lune de miel" (240), homosexuels (304), et contamination accidentelle (22, 123) ou expérimentale (42, 297). On a pu rapporter cette infectivité à une réplication virale plus importante : il est associé à un taux d'Ag HBs plus élevé (205, 331), de même pour l'anti HBc (105, 138), des particules de Dane pleines (10, 22, 128, 216, 332) de l'Ag HBc dans le foie (10, 27, 105, 219, 331). L'Ag e 3 paraît le meilleur témoin de la réplication virale (331). L'association de certaines molécules de l'hôte aux particules virales des sérums contenant l'Ag e a fait évoquer leur rôle dans l'infectivité : LDH 5, Albumine (163, 229).

3) - Age et infection par l'HBV

- a) Dans les hépatites aiguës, après des études utilisant des techniques peu sensibles et des recherches trop tardives (117, 231, 319) on est arrivé récemment à la conclusion de sa présence constante avant l'élévation des transaminases (59, 186), peu après l'apparition de l'Ag HBs et de sa disparition avant ce dernier (185, 349). Sa persistance au-delà de 8 semaines traduirait une évolution vers la chronicité (1, 4, 185, 235, 335, 363).
- b) Au cours des infections chroniques, les premières techniques ont permis de le mettre en évidence avec par ordre de fréquence décroissant : les pariartérites noueuses, les hémodialysés, les hépatites chroniques actives ou persistantes et enfin, les porteurs asymptomatiques (59). Pour certains il existe un parallélisme entre sa présence et la gravité de l'atteinte hépatique (70, 91, 198, 331). En fait, cette association n'est pas constante et sa présence dépendrait également de l'âge du malade et surtout de l'ancienneté de l'évolution (10, 27, 89, 134, 216, 221, 239, 293). Il semble bien que sa négativation soit un préalable à toute élimination de l'HBV. Deux études notent une meilleure évolution des malades le négativant (99, 344). Dans le foie il a été mis en évidence dans le cytoplasme mais surtout dans le noyau, le plus souvent associé à l'Ag HBc (29, 309, 330).

D - L'ANTIGENE δ (Ag δ)

Découvert en 1977 par RIZZETTO et Coll. (280), ce nouvel antigène se trouve dans le foie des malades ayant des infections à HBV. Ceux-ci ont toujours de l'Ag HBs et des traces d'anti HBc sérique, l'activité ADN polymérase est en général nulle. Dans les noyaux l'Ag δ et l'Ag HBc semblent s'exclure. Il paraît un assez bon marqueur des hépatites chroniques (24).

E - L'ANTIGENE DANE

En fait il n'a été décrit qu'à partir de son anticorps en 1978 par ALBERTI et Coll. (8). Il est différent de l'Ag HBs et serait porté par les particules de Dane.

III - LA REPLICATION VIRALE

A - LOCALISATION

1) - Localisation tissulaire

La recherche des structures antigéniques du virus B dans différents tissus chez l'homme (236, 296) et chez le chimpanzé (220) n'a permis de ne retrouver l'Ag HBc que dans les hépatocytes, les localisations de l'Ag HBs étant plus diffuses. On suppose donc que la cellule hépatique est le seul site de réplication de l'HBV.

2) - Localisation cellulaire

Des études en microscopie électronique couplées à des techniques de marquage immuno spécifique ont permis de préciser le mécanisme de réplication :

. Des structures filamenteuses portant l'antigénicité HBs ont été retrouvées, essentiellement dans les citernes du reticulum endothélial lisse (156, 158, 262, 365), parfois ouvertes vers l'extérieur de la cellule, mais aussi plus rarement dans le cytoplasme (365).

. L'antigène HBc a été mis en évidence sous forme non particulière au niveau des ribosomes et des noyaux (365) et sous forme de particules de 21 à 25 nm de diamètre dans le noyau (35, 158, 262, 365), les pores nucléaires et le cytoplasme (262, 365). Leur découverte dans les nucléoles ne serait pas constante.

. Des particules ressemblant à des particules de Dane ont été trouvées dans les vésicules du réticulum endoplasmique (262, 365) et la digestion par du Triton a permis d'y révéler de l'Ag HBc (158).

La replication virale se ferait donc par une synthèse protéique des nucléocapsides au niveau des ribosomes puis leur migration dans le noyau pour leur maturation. Ils en sortiraient ensuite et recevraient leur enveloppe dans les citernes du reticulum endoplasmique, avant d'être libérés par exocytose (158, 262, 365), ou par bourgeonnement (132). GUDAT et BIANCHI, en analysant des biopsies de malades ayant une infection chronique à virus B, ont émis l'hypothèse de cycles de production virale : noyau, noyau cytoplasme, cytoplasme seul (132). Ceci pourrait concorder avec l'hypothèse d'HOTCHIN sur les cycles de réplication virale à l'intérieur des cellules. Ces dernières seraient tout d'abord réceptives, puis produiraient le virus, l'élimineraient spontanément et enfin passeraient par une phase temporaire réfractaire avant de redevenir réceptives (150 bis). Les hépatocytes produisent des filaments, des sphères, des particules de Dane pleines ou vides et de l'ADN polymérase. Il existe aussi des particules de Dane dont le core a une densité intermédiaire et moins d'ADN (115). Ils pourraient correspondre à des virus défectifs protégeant les cellules infectées (357).

B - PROCESSUS DE REPLICATION

Les études ci-dessus n'ont pas permis de résoudre tous les problèmes que pose l'identification de la particule de Dane au virus infectant.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la disproportion entre les capacités de l'ADN viral et les protéines qu'il devrait coder :

. Pour HIRSCHMAN (142) la différence entre les nucléocapsides nucléaires et celles des particules de Dane (les premières ont un ADN linéaire plus long de 40 % et ne sont pas associées à une ADN polymérase), s'explique par une réplication en "rolling circle". De plus au début de l'infection, l'ADN viral serait répliqué par une ADN polymérase, puis il s'intégrerait au génome de l'hôte qui coderait une partie des protéines du virus. Ceci expliquerait la différence de contenu en guanine des deux types de "core".

. Pour ROBINSON (282) il y aurait hétérogénéité des particules de Dane : les unes codant la nucléocapside, les autres l'enveloppe. Des virus complets ne pourraient être produits que par une cellule infectée par les deux types de particules.

Deux travaux iraient dans ce sens : la production du seul Ag HBc dans les noyaux d'hépatocytes cultivés à partir des prélèvements de ponction biopsie hépatique dans les hépatites chroniques actives (175), la production du seul Ag HBs par des cellules d'hépatome en culture (15).

INTERACTIONS HÔTE - VHB

I - INTRODUCTION

L'apparition des lésions hépatiques après la multiplication virale, ainsi que la tolérance de cette répllication active ont fait conclure au caractère non cyto pathogène du VHB, les lésions hépatiques étant en rapport avec la réaction immune de l'hôte (275). Cette réaction immune peut être dirigée contre des constituants du virus ou des antigènes de l'hôte, enfin une stimulation non spécifique peut aussi entraîner la destruction de cellules non infectées. On considère donc, que c'est l'importance de cette réponse immune qui va être responsable des différentes lésions hépatiques.

II - IMMUNITE SPECIFIQUE DIRIGEE CONTRE LE VHB

Un certain nombre d'études ont été faites, essayant de relier les réponses immunitaires à l'Ag HBs et les différents types d'atteintes hépatiques par le VHB. Les résultats obtenus sont très souvent inhomogènes. On peut considérer que leur diversité est liée à une pureté plus ou moins grande de l'Ag, à un rôle incertain de l'Ag HBs (le seul étudié) dans la pathogénie, à une hétérogénéité des différents groupes étudiés, ou, enfin et surtout, à une absence de fiabilité et de reproductibilité actuelle de ces tests en pathologie humaine.

A - TESTS EXPLORANT GLOBALEMENT LA REPONSE IMMUNE

Des études ont été faites par des tests de transformation lymphoblastique (327, 354, 368, 369), de recherche de production de facteurs inhibant la migration des macrophages (154, 164), ou des lymphocytes (14, 78, 84, 92, 102, 109, 151, 162, 165, 189, 190, 354). Ces tests explorent de façon intriquée les fonctions des macrophages et des lymphocytes B et T (32, 58, 259).

1) - Les hépatites aiguës :

à un stade précoce on retrouve en général une sensibilisation à l'Ag HBs dans la moitié des cas, lors de la convalescence le pourcentage de malades sensibilisés augmente.

2) - Les infections chroniques :

a) Les porteurs sains ne répondent pas.

- b) Au cours des hépatites chroniques : les HCP répondraient peu alors que les HCA auraient un taux de sensibilisation voisin de celui des hépatites aiguës, ce qui n'est cependant pas constant.

Ces résultats tendraient à impliquer un rôle pathogène de la réponse immune spécifique dirigée contre l'Ag HBs.

B - LA REPONSE ANTICORPS

1) - Ses rôles :

Elle peut avoir un rôle très variable qui a été bien résumé par EDGINGTON et CHISARI (88). Elle peut neutraliser ou lyser les particules virales (201), facilitant leur élimination par les macrophages (226). Si les complexes immuns ainsi formés sont de taille adéquate (333) et ne sont pas éliminés, ils peuvent entraîner des atteintes systémiques (120) ou moduler la réponse immune (285). En se fixant sur les cellules exprimant l'antigène, ils peuvent soit entraîner une lyse par l'intermédiaire du complément, des macrophages ou de lymphocytes K (197, 246, 247, 294), soit masquer ces antigènes à une réponse immune (256, 301), soit enfin supprimer leur expression et limiter la réplication virale (167). L'expérience des greffes de foie oriente vers un faible rôle pathogène des anticorps dans le foie, contrairement à d'autres organes (302).

L'aspect granuleux des immunoglobulines de membrane des HCA Ag HBs positive, peut être dû, soit à la fixation des anticorps sur un antigène de membrane, soit à leur fixation par leur récepteur Fc (146, 147, 148). Le rôle des hépatocytes dans l'épuration des complexes immuns circulants (150), le parallélisme entre la quantité des immunoglobulines de membrane et leur taux sérique au cours des affections hépatiques et extra-hépatiques (11) iraient dans ce sens. Par contre, leur plus grande fréquence sur la membrane des cellules contenant de l'Ag HBc (336) évoquerait un rôle plus directement lié à la réplication virale. Leur détection sur les seuls hépatocytes des hépatites aiguës évoluant vers la chronicité (147, 269) peut faire évoquer un rôle ambivalent. Dans l'ensemble, les données actuelles sur les infections à HBV sont plutôt en faveur d'un rôle protecteur des anticorps : absence d'aggravation par les immunoglobulines spécifiques (274, 329), évolution rapide des hépatites chez les agammaglobulinémiques (107, 119, 121, 328).

2) - L'anticorps anti HBs :

le mieux étudié, sa production est T dépendante (281). Sa présence varie avec la nature et le stade des hépatites :

- a) Les hépatites aiguës : classiquement l'anti HBs n'apparaît que quelques semaines à quelques mois après la disparition de l'antigène, son taux peut s'élever encore un an après la guérison de l'hépatite (145, 184). En réalité il apparaît plus tôt : il a été impliqué dans les manifestations de la phase prodromique (21, 120, 351) où il est masqué sous forme d'immuns complexes en excès d'antigène. Il est précocement de type IgM puis IgG et Ig A. PERNICE et Coll. le trouvent toujours sous forme de complexe à la phase de cytolysse (249) et il persiste jusqu'à sa détection par des techniques classiques. THOMAS et Coll. ne le trouvent que plus tard mais ne

défectent que les complexes fixant le complément (324). Pour NOWOSLAWSKI et Coll. sa fixation sur l'Ag HBs membranaire serait le mécanisme fondamental de la cytolyse au cours des hépatites fulminantes (237). Enfin, dans certains cas d'infection particulièrement latente, il peut apparaître sans qu'on ait pu détecter d'Ag HBs. On parle alors de réponse primaire (145). Quoi qu'il en soit, il persiste plusieurs mois à plusieurs années après la guérison (145, 184).

- b) Les infections chroniques : la présence d'anti HBs au cours des hépatites chroniques a été démontrée sous forme de complexes immuns avec de l'Ag HBs dès 1969 (19). Des études ultérieures sont venues confirmer ces résultats (19, 202, 258, 324, 333). Suivant les auteurs, l'atteinte hépatique pourrait être (19, 237, 324) ou ne pas être (83, 333) liée à la présence de complexes. Plus troublante est la possibilité d'une hépatite chronique persistante ou active avec de l'anti HBs, sans Ag HBs détectable (60, 75, 113, 139). Ceci pourrait s'expliquer par des complexes en excès d'anticorps, une évolution auto entretenue après guérison de l'infection, une autre affection concomitante ou un stade précurseur de la guérison. La présence d'Ag HBs sans anti HBc est la seule situation où OMATA ne trouve pas de marqueur hépatique de l'HBV (243). Cependant, LONDON avec une sérologie équivalente retrouve de l'ADN viral dans un hépatome (195).

3) - L'anticorps anti HBc (anti HBc)

a) Dans le sérum :

- Dans les hépatites aiguës : l'anti HBc est généralement détecté au moment de l'apparition des lésions hépatiques (41, 145, 184, 265). Cependant BERTOLD et Coll. le mettraient en évidence avant la production d'Ag HBs, il serait alors de type IgM, l'IgG apparaîtrait en même temps que l'Ag HBs (43). La persistance de l'anti HBc IgM au delà de 4 à 5 mois témoignerait d'un passage à la chronicité (56, 68, 234).

- Au cours des infections chroniques : après de premières études faites par des techniques peu sensibles (124, 144) l'utilisation d'un dosage radioimmunologique a permis de le retrouver presque constamment (55, 82, 145, 184). Son taux serait proportionnel à l'atteinte hépatique (28, 91, 181). Là aussi son caractère IgM signifierait une réplication hépatique persistante avec souvent activité anatomo pathologique (68, 234). Certains auteurs trouveraient une atteinte hépatique, avec présence de marqueurs viraux dans le foie, sans anti HBc sérique (122, 243).

- b) Dans le foie : ARNOLD a pu éluer de l'anti HBc à partir de la membrane d'hépatocytes infectés par l'HBV (31). Son rôle est, actuellement, hypothétique. Dans les noyaux il a pu être mis en évidence d'abord par TENKATE et Coll. (318), puis par d'autres équipes (30, 112, 133, 267, 279). Ce sont des IgG formant des complexes immuns fixant le complément. La signification de ces complexes est discutée : pour GUDAT et Coll. les immunoglobulines nucléaires n'auraient pas de rapport avec l'atteinte hépatique, mais accompagneraient la réplication virale (133), pour RIZZETTO, ils permettraient de prévoir l'évolution des hépatites aiguës vers la chronicité (279), pour d'autres, enfin, ils se trouveraient surtout dans les hépatites chroniques actives (30, 112, 267). HUANG les rattache à des artefacts (157). En réalité plusieurs équipes ont pu montrer la pénétration intranucléaire d'anticorps in vivo,

au cours des lupus (12, 135). Il pourrait y avoir un rapport avec la présence de récepteurs Fc membranaires sur les hépatocytes (157). Ils pourraient jouer un rôle dans le métabolisme cellulaire et l'expression virale, car, dans le lupus, ils entraînent la délétion d'une population de lymphocytes T supresseurs (13).

4) - L'anticorps anti e (anti e)

Il a soulevé les mêmes controverses que son antigène.

a) Infectivité. Sa présence signe la faible infectivité du sérum, en relation avec une réplication virale réduite (42, 216, 242).

b) Au cours des infections à HBV

- Les hépatites aiguës : il est détecté après l'anti HBc et, en général, avant l'anti BHs mais il peut cependant succéder à ce dernier (216, 304). Il peut persister plus d'un an (184). En réalité, il semble être toujours présent en même temps que l'Ag e puisque seul l'Ag e3 ne serait pas associé à des immunoglobulines et n'existe jamais isolément (334). L'anti e serait donc produit très tôt au cours des infections virales.

- Les infections chroniques : on a voulu lui attribuer une valeur de guérison hépatique (331). En fait on a trouvé de l'Ag HBc dans les foies des porteurs de l'anti e, et il peut y avoir association entre l'anti e et des signes hépatiques d'activité (97, 104, 205, 293, 297). Il pourrait aussi être responsable de maladies à complexes immuns, TREPO et Coll. le retrouvant chez 8 malades ayant une fixation de C 1 q importante (333).

5) - Les anticorps anti δ

mis en évidence dans le sérum de certains malades ayant des antigènes δ dans leur noyau, ils auraient la même valeur diagnostique et pronostique que ces derniers (24).

6) Les anticorps anti Dane

Ces anticorps précipitent les particules de Dane et non les sphères (100, 218). NEURATH et Coll. avaient supposé qu'ils étaient dirigés contre l'Ag e (228). En réalité ALBERTI et Coll. ont montré qu'ils étaient dirigés contre une structure antigénique particulière et ne les ont trouvés que dans les hépatites aiguës et chez la plupart des porteurs asymptomatiques, mais pas dans les CAH (8). Ceci pourrait correspondre à un rôle d'anticorps neutralisant ou/et bloquant.

7) - Les anticorps semblent donc limiter la gravité de l'atteinte hépatique

Deux points sont actuellement imprécis :

- La possibilité d'un phénomène de type Arthus dirigé contre les antigènes viraux exprimés à la surface de la membrane hépatocytaire : anti HBs pour NOWOSLAWSKI et Coll. (237), anti HBc pour RAY (266).

- Leur rôle protecteur en masquant les antigènes viraux et les protégeant d'une réponse T cytotoxique ce qui pourrait permettre le passage à la chronicité (147, 269).

C - LA REPONSE CELLULAIRE CYTOTOXIQUE

1) - Role et existence

Au cours des infections virales les cellules peuvent être détruites soit par des lymphocytes T cytotoxiques spécifiquement dirigés contre l'antigène viral (361), soit par des lymphocytes K agissant par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques (247, 294, 305). Une fonction cellulaire normale semble nécessaire à l'élimination du virus comme l'indique la fréquence des infections chroniques chez les sujets immunodéprimés : insuffisance rénale (337), HODGKIN (125), lèpre lépromateuse (47), mongolisme (3); les chimpanzés traités par le cyclophosphamide deviennent porteurs chroniques (204); enfin BEORCHIA, a montré que seuls les hémodialysés capables de développer une réponse immune éliminent le virus (38).

2) - Cytotoxicité dépendant des lymphocytes K

Elle a été rarement mise en évidence mais pourrait jouer un rôle (339, 355).

3) - Cytotoxicité dépendant des lymphocytes T

Un nombre d'études non négligeable a pu faire la preuve de la présence des lymphocytes T cytotoxiques au cours des hépatites à HBV, en utilisant pour cible des globules rouges de poulet (7, 9), de lapin (90, 353), ou des cellules Chang recouverts d'Ag HBs (339). Les résultats sont à peu près constants : présence d'une cytotoxicité au cours des hépatites aiguës, presque toujours à la convalescence, mais à la phase aiguë, seulement si on pratique de nombreux lavages. Le facteur bloquant pourrait être de l'Ag HBs. Dans les affections chroniques seules les HCA la présenteraient, dans 30 à 60 % des cas suivant le nombre de lavages. L'interprétation de ces résultats est sujette à caution, les cellules cibles ne portant pas les antigènes d'histocompatibilité des malades (81). Les seules études utilisant des hépatocytes autologues révélant de 50 à 100 % de cytotoxicité dans les HCA (106, 241, 245, 350) et la démonstration de lymphocytes au contact des cellules hépatiques en voie de nécrose (174) ne permettant pas de déterminer l'antigène en cause.

III - AUTO-IMMUNITE

A - INTRODUCTION

Plusieurs éléments font suspecter le rôle de manifestations auto-immunes dans la pathogénie des infections par le VHB. Tout d'abord la possibilité au cours d'une infection virale de l'induction d'une cytotoxicité dirigée contre les propres antigènes des malades, isolés (16) ou associés aux antigènes viraux (81). Ensuite la découverte par MEYER ZUM BUSCHENFELDE et Coll. de deux antigènes spécifiques du foie, les lipoprotéines spécifiques du foie (LSP) (207), et l'antigène de membrane hépatocytaire (LMA) (210), et l'induction chez le lapin sensibilisé à la LSP d'une hépatite chronique active.

B - IMMUNITE NON SPECIFIQUE D'ORGANES

1) - Les anticorps anti muscles lisses

Ils se trouvent fréquemment associés à des titres faibles aux infections à HBV : très souvent dans les hépatites aiguës (39, 232), de façon plus irrégulière dans les affections chroniques (jamais ou presque pour certains (292), plus fréquemment pour d'autres (101, 362). Certains relient leur présence et l'activité hépatique (271). Ils disparaissent à la convalescence.

2) - Les autres anticorps

Les anticorps antinucléaires, anti mitochondries, anti réticulum endoplasmique ne se trouvent que dans un petit nombre de cas (95, 178, 292, 322). Ces résultats restent limités par la sensibilité inégale des techniques utilisées pour la recherche des marqueurs de l'HBV, ceci rend aussi incertain les quelques cas d'évolution auto immune après une hépatite B (374).

C - AUTO-IMMUNITE SPECIFIQUE DIRIGEE CONTRE LE FOIE

Si les LMA ne sont jamais incriminées au cours des infections à HBV (210), des signes d'immunisation contre les LSP ont été retrouvés par de nombreuses équipes :

1) Tests explorant globalement la réponse immune

On a surtout étudié la production de LIF (84, 86, 209, 212, 327) ou la réponse en TTL (321). Les résultats sont assez homogènes : il y a sensibilisation, dans les hépatites aiguës, à la période de la cytolyse mais pas à la convalescence. Dans les hépatites chroniques, elle est présente dans 50 à 100 % des cas.

2) - La réponse anticorps

Là aussi, elle est présente avec la même fréquence (60 à 100 %) quel que soit le type d'hépatite chronique active étudiée (86, 45, 160). Elle pourrait être responsable de la fluorescence granuleuse obtenue avec des hépatocytes isolés (209).

3) - Cytotoxicité

La majorité des auteurs ne mettent en évidence qu'une cytotoxicité anticorps dépendante sans doute K qui serait bloquée par des complexes immuns (66, 67, 94, 161, 169, 173, 345). La fréquence de cette cytotoxicité est la même que la sensibilisation à la LSP, diminuant avec le traitement immunosuppresseur.

D - Seule la réponse dirigée contre la LSP semble jouer un rôle dans la pathogénie des hépatites à VHB par l'intermédiaire d'une cytotoxicité anticorps dépendante. Elle est induite par l'infection virale et se termine avec elle (191).

IV - IMMUNITÉ NON SPÉCIFIQUE ET INFECTIONS PAR LE VHB

A - L'INTERFERON

Il module à la fois la réponse immunitaire et la réplication virale (306, 308). Dans les infections aiguës sa sécrétion est en général précoce (307), activant les réponses non spécifiques : natural killers, macrophages (83, 137). Dans les infections virales persistantes, en général, sa sécrétion s'épuise rapidement (50, 93) ou n'a pas lieu (108). Sa suppression peut rendre sensible des lignées de souris résistantes à certains virus (136, 342). Dans les infections à virus B, aussi bien aiguës que chroniques, une sécrétion d'interféron n'a jamais pu être mise en évidence (51, 79, 140, 348). Son absence est peut-être due à une suppression active au cours des hépatites aiguës (326) mais pas des hépatites chroniques (255).

B - LES MACROPHAGES

Leurs actions se font à différents niveaux.

1) - Rôle général

Dans les infections virales on admet depuis MIMS (215) qu'ils représentent un barrage nécessaire empêchant l'atteinte tissulaire. Dans l'hépatite murine ils sont responsables de la résistance de certaines lignées (34). Leur stimulation permet d'éliminer certains virus (49, 349). A la période néonatale leur immaturité favorise les atteintes hépatiques (17, 224). Ceci pourrait expliquer la fréquence des infections verticales à HBV mère-enfant (36, 216, 242). Pour ZUCKERMAN, le VHB devrait d'abord traverser les macrophages avant d'infecter les hépatocytes (371).

2) - Action directe

Ils peuvent avoir un rôle dans l'élimination des virus et des cellules infectées, soit spontanément, soit activés ou armés par les lymphocytes T ou après opsonisation de la cible par les anticorps (226). Leur destruction non seulement de la cellule exprimant l'antigène viral mais aussi des cellules voisines, est peut-être indispensable à l'éradication virale (194). Ceci pourrait expliquer le mécanisme des lésions de certaines hépatites, notamment fulminantes (18).

3) Interaction macrophages lymphocytes

Ils sont nécessaires pour la présentation des antigènes viraux, à une réponse normale des lymphocytes B et T, qui peuvent ensuite les activer (226, 338). Ils ont été peu étudiés dans les infections chroniques à virus B, mais leur activité pourrait être diminuée (182).

C - LES "NATURAL KILLERS (NK)"

Ce nouveau sous groupe de lymphocytes est défini par ses récepteurs de surface (137) et par sa capacité de détruire, sans immunisation préalable, des cellules tumorales ou infectées par un virus (289). Leur stimulation se fait notamment par l'interféron (137) et elles peuvent avoir un rôle important à un stade précoce pour empêcher le passage à la chronicité. Là aussi, les études au cours des hépatites virales sont très limitées, mais on peut penser, d'après plusieurs études, que leur nombre est augmenté au cours des HCA (66, 166, 341, 352).

D - LE COMPLEMENT

Il peut jouer un rôle en se fixant sur les complexes anticorps-virus et lyser ce dernier (201), ou entraîner des vascularites (333). Il peut enfin, si les anticorps sont fixés sur des cellules, entraîner leur lyse (247). Une seule étude tenant compte à la fois du catabolisme du complément et des protéines sériques a été faite (372). Elle montre qu'il n'est pas consommé au cours des hépatites aiguës, mais qu'il l'est par contre dans les hépatites chroniques persistantes et actives à VHB.

E - LES SOUS-POPULATION LYMPHOCYTAIRES

De nombreux virus peuvent entraîner une lymphopénie T par cytotoxicité ou modulation de trafic. Ceci se traduit par une modification de tests cutanés, de la numération des lymphocytes circulants et de leurs réponses aux différents mitogènes (361). Dans les infections à HBV les résultats varient beaucoup suivant les études.

1) - Les tests cutanés

ont été trouvés normaux au cours des hépatites chroniques persistantes ou actives (327, 299), ou diminués en cas d'hépatite chronique active (299, 325). Pour FREI et Coll. les réponses sont identiques dans les hépatites chroniques persistantes ou actives (102).

2) - Numération et réponse à la stimulation

Les numérations des lymphocytes périphériques au cours des atteintes aiguës ou chroniques actives montrent en général une diminution du nombre des lymphocytes T, une augmentation des cellules nulles, les lymphocytes B étant soit normaux soit, rarement augmentés (14, 33, 64, 213, 288, 323, 325, 370). Cependant pour GALILI et COLOMBO les lymphocytes T seraient augmentés (69, 106). Les réponses des lymphocytes à la PHA sont, de même, soit normales (231, 311, 327, 354), soit diminuées (102, 325). Les porteurs sains ont en général une immunité normale. Enfin un déficit de l'activité des lymphocytes T suppresseurs au cours des hépatites chroniques a régulièrement été mis en évidence (23, 63, 143, 222, 316). Leur nombre est conservé (61). Cette anomalie ne serait qu'une conséquence et non la cause de la maladie (74). La modification des cellules suppressives pourrait être responsable de l'élévation des immunoglobulines et des stigmates d'auto-immunité.

3) - Hypothèses pouvant expliquer ces modifications

Plusieurs mécanismes ont été invoqués pour expliquer ces modifications inconstantes :

- a) Une captation exagérée des lymphocytes T dans le foie, soit en raison de la stimulation antigénique locale, soit en raison de la modification de leurs récepteurs de surface par fixation du virus (126, 360, 361) ; on a détecté de l'Ag HBs à la surface de certains lymphocytes (26). Des études de ponction biopsies hépatiques sujettes à de grandes réserves techniques, montrant une augmentation des populations T hépatiques, pourraient aller dans ce sens (159, 213, 214, 287, 288). En fait, pour certains auteurs, le nombre des lymphocytes B hépatiques serait plus augmenté que celui des T (214, 288).
- b) Une lymphocytotoxicité anticorps dépendante dirigée contre les T a été mise en évidence dans les infections aiguës et chroniques (76, 203), mais pas chez les porteurs sains (76).
- c) Pour CHISARI la lymphopénie T serait artificielle, due à une expression défective des récepteurs formant les rosettes E, leur nombre réel étant normal (64). Le mécanisme serait soit intrinsèque et irréversible, présent dans les hépatites aiguës jusqu'à la guérison, l'autre extrinsèque, dû à un inhibiteur sérique lipoprotéique, le "rosette inhibitory factor" spécifique des infections hépatiques à virus A, B, et non A non B. Il serait présent au cours des infections aiguës, ne persistant qu'en cas de passage à la chronicité, et au cours des hépatites chroniques actives. Il aurait une action immuno-stimulante.
- d) Un nombre non négligeable de molécules immuno-suppressives d'origine hépatique ont été découvertes (64, 347). La majorité d'entre elles ne devant jouer un rôle que pour moduler les fonctions lymphocytaires au niveau du foie, mais quelques unes comme les alpha globulines (40) ou les polyamines (54) peuvent jouer un rôle plus diffus.

- e) Autres mécanismes: Les complexes immuns circulants pourraient jouer un rôle (285). Il en est de même pour les shunts portocaves créés par l'hypertension portale au cours des HCA (273). En effet les malades ayant une thrombose porte sans atteinte hépatique peuvent présenter les mêmes anomalies immunologiques que les hépatites chroniques (356).
- f) Les infections par le VHB sont accompagnées de modification inconstante de l'immunité générale dont l'interprétation n'est pas, actuellement, évidente. Ces altérations ont été diversement interprétées :

- Elles pourraient précéder l'infection et être responsables d'une réponse immune inadéquate contre le virus entraînant le passage à la chronicité (44, 83, 85).

- Au contraire, elles pourraient être secondaires à l'infection par le VHB, liées à la libération de molécules modulant la réponse immune. Ces molécules seraient responsables des manifestations auto-immune et leur sécrétion prolongée entraînerait une infection chronique (40, 64).

V - AUTRES INTERACTIONS

A - CARCINOGENESE

Des éléments épidémiologiques tendent à prouver une relation entre les hépatomes et les infections chroniques à HBV : leur fréquence dans les pays où l'endémie est importante (176, 310) les cas familiaux comportant à la fois hépatome et infection à HBV (238) ; de l'Ag HBs a pu être trouvé dans les cellules hépatiques non néoplasiques (195), dans les tissus néoplasiques (72, 225), de l'ADN viral a pu être montré par hybridation dans certaines cellules tumorales (195) et de l'Ag HBs produit en culture (15). Tous ces éléments, bien que les hépatomes soient, le plus souvent, trouvés au stade de cirrhose et qu'on n'ait pu faire la preuve de la transformation de toutes les cellules tumorales, sont en faveur d'un rôle de l'HBV au moins comme cocarcinogène.

B - LATENCE

Dans certaines infections on a pu montrer la latence totale au niveau cellulaire de l'expression virale, réapparaissant lors d'une stimulation cellulaire (196). Il semble pouvoir en être de même pour l'HBV, LONDON et Coll. ayant pu mettre en évidence de l'ADN viral dans les cellules hépatiques d'un malade ne présentant pas de marqueur sérique du virus B (195).

C - FACTEUR GENETIQUE

On a montré chez l'animal que la résistance à certaines infections virales était multifactorielle et était commandée par un gène dominant (373). Chez l'homme l'élimination plus fréquente du VHB chez les hémodialysés HLA A₁ B₈ (38) et chez les femmes (312) est en faveur d'un rôle de facteurs génétiques dans l'évolution des infections par le VHB.

- oOo -

MATERIEL ET METHODE

I - SUJETS

127 malades ont été étudiés. Leurs dossiers proviennent de trois services hospitaliers : service du Pr. R. BRETTE, 93 cas, service du Pr. R. LAMBERT 25 cas, service du Pr. J. TRAEGER 9 cas.

A - CLASSIFICATION EN FONCTION DE L'ATTEINTE HEPATIQUE

153 ponctions biopsies ont été retenues car elles comportaient au moins 3 espaces portes. Toutes les lames ont été revues pour cette étude. Les critères habituels ont été retenus pour définir les lésions hépatique. Biologiquement des transaminases à un taux supérieur à deux fois leur valeur normale et des immunoglobulines dont le taux dépasse 17 g ont été considérés comme pathologique.

On a pu définir ainsi 6 groupes :

1 - Les porteurs sains dont le foie et la biologie sont strictement normaux.

2 - Les foies subnormaux correspondent soit à une anatomo-pathologie hépatique normale associée à une biologie perturbée, soit à une atteinte hépatique modérée allant de la simple hyperplasie Küpfferienne à l'hépatite réactionnelle non spécifique.

3 - Les hépatites chroniques persistantes où l'inflammation ne dépasse pas l'espace porte, la fibrose est modérée sans modification de l'architecture lobulaire.

4 - Les cirrhoses inactives où la fibrose est extensive non inflammatoire désorganisant l'architecture hépatique et s'associe à au moins deux nodules de régénération.

5 - Les hépatites chroniques persistantes où l'inflammation déborde l'espace porte, s'étend aux lobules et s'accompagne de nécrose parcellaire.

6 - Les cirrhoses actives, associant les caractères des cirrhoses inactives et des hépatites chroniques actives.

B - CLASSIFICATION EN FONCTION DES MARQUEURS DU VHB

2 groupes ont été ainsi définis :

1) - Sujets présentant de l'Ag HBs sérique associé à au moins un marqueur hépatique du VHB (56 cas)

a) Ils se répartissent en :

- 12 malades ayant des antécédents d'hépatite aigue remontant de 6 mois à 9 ans avec une moyenne de 26 mois.
- 7 éthyliques chroniques.
- 5 donneurs de sang.
- 1 drogué.
- 8 immuno-déprimés : 5 insuffisances rénales chroniques, 1 maladie de Hodgkin, 2 leucémies lymphoïdes chroniques.

b) 70 ponctions biopsies hépatiques ont été réalisées, permettant de définir l'atteinte hépatique : 1 porteur sain, 17 foies subnormaux, 14 HCP, 6 cirrhoses inactives, 11 HCA, 7 cirrhoses actives.

c) 23 sujets ont pu être suivis pendant 5 à 39 mois soit 17 mois en moyenne.

2) - Sujets présentant une dissociation séro immuno-histologique

a) Sujets sans Ag HBs sérique, mais avec au moins un marqueur hépatique du VHB (48 cas) :

Ils se répartissent en :

- 21 malades ayant des antécédents d'hépatite aigue remontant de 12 mois à 10 ans soit 33 mois en moyenne.
- 7 cirrhoses cryptogénétiques.
- 6 cirrhoses éthyliques.
- 5 immuno-déprimés : 2 insuffisance rénales chroniques, 2 leucémies lymphoïdes chroniques, 1 corticothérapie au long cours pour asthme.
- 9 hépatopathies chroniques.

58 ponctions biopsies hépatiques ont été réalisées, permettant de définir l'atteinte hépatique : 13 fois sub-normaux, 4 HCP, 13 cirrhoses inactives, 12 HCA, 6 cirrhoses actives.

16 sujets ont été suivis de 8 à 32 mois soit 16 mois en moyenne.

b) 23 sujets sans marqueur hépatique du VHB mais avec au moins 1 marqueur sérologique.

Ils se répartissent en :

- 4 malades ayant des antécédents d'hépatite aiguë remontant de 11 mois à 10 ans avec une moyenne de 90 mois.
- 4 cirrhoses éthyliques.
- 3 cirrhoses cryptogénétiques.
- 2 immuno-déprimés : insuffisance rénale chronique.
- 10 hépatopathies chroniques.

25 ponctions biopsies hépatiques ont été réalisées permettant de définir l'atteinte hépatique : 8 foies sub normaux, 4 hépatites chroniques persistantes, 7 cirrhoses inactives, 2 hépatites chroniques actives, 2 cirrhoses actives

2 sujets ont été suivis 12 et 24 mois.

II - TECHNIQUES

A - DANS LE SERUM

- 1) - Ag HBs, Anti HBs et Anti HBe ont été recherchés chez tous les malades par méthodes radio-immunologique (DRI). (Tests AUSRIA, AUSAB et CORAB, Abbott). L'Ag e et l'Anti e ont été recherchée par immuno-diffusion radiale chez tous les sujets porteurs d'Ag HBS sérique. Dans 16 cas le type de l'Ag e a été précisé. L'Ag e et l'Anti e ont été recherchés, de plus, dans tous les sérums par méthode radio-immunologique (Abbott) (Laboratoire d'Hygiène - Pr. SEPETJIAN).
- 2) - Les sérums de tous les sujets présentant une dissociation séro-immuno-histologique ont été testés en immuno-diffusion à la recherche d'un marqueur du virus non A - non B. La technique utilisée est celle décrite par TREPO et Coll. (335). (INSERM U. 45 - Hopital Edouard Herriot).
- 3) Les auto anticorps ont été recherchés dans 110 cas (87 %). Les anticorps anti-mitochondries ont été recherchés en immunofluorescence sur coupe de rein de rat, les anticorps antinucléaires sur coupe fraîche de foie de rat et les anticorps anti-muscle lisse sur section fraîche de musculature gastrique de rat (Laboratoire d'Hygiène Pr. SEPETJIAN).
- 4) La recherche des complexes immuns circulants ont été recherchés dans 62 cas (49 %) par précipitation de C₁q marqué en présence de polyéthylène-glycol-EDTA (96) (INSERM U 80 Hopital Edouard Herriot).

B - L'IMMUNO-FLUORESCENCE HEPATIQUE

Les réactions pratiquées ont été de type indirect pour la détection de l'Ag HBs et de type direct pour la recherche de l'Ag HBc.

122 études ont été faites sur du matériel congelé, 110 sur du matériel inclus dans la paraffine.

Les antisérums utilisés ont été pour la recherche de l'Ag HBs un sérum anti HBs de lapin (Behring) et un sérum anti Ig de lapin fluorescent (Behring), pour la recherche de l'Ag HBc une fraction Ig préparée à partir de l'ascite d'un porteur chronique d'Ag HBs, marquée à la fluorescéine.

La fluorescéine cytoplasmique pour l'Ag HBs a été classée en fonction de son importance :

- 0 aucune fluorescence
- ± moins de 10 % des cellules
- + de 10 à 50 % des cellules
- ++ plus de 50 % des cellules

Les lames ont été lues par le Dr. CHEVALLIER-QUEYRON.

PRESENTATION DES RESULTATS

I - L'IMMUNOFLUORESCENCE EN CONGELATION ET EN PARAFFINE

79 de nos 177 ponctions biopsies hépatiques ont été étudiées conjointement par les deux techniques. Les résultats sont donnés dans le tableau A.

Ils sont sensiblement voisins en dehors de l'étude de l'Ag HBs membranaire pour laquelle la congélation est significativement supérieure à la paraffine ($p < 0,01$). Ces résultats recoupent donc ceux de RAY (262) mais diffèrent de ceux de Théry qui trouve une supériorité de la paraffine (320).

Si les résultats sont globalement comparables, dans le détail les deux techniques amènent à une classification différente dans 48 % des cas si on tient compte des différences dues à l'Ag HBs membranaire ou 37 % des cas si on ne les retient pas. Ces dissociations tombent à 15 % si on ne tient compte que du pourcentage de noyaux positifs. Ces différences signalées aussi par HUANG et NEURATH (158) et OMATA et Coll. (243) traduisent, sans doute, l'inhomogénéité de la répartition hépatique du VHB.

II - LA REPARTITION DE L'AGE, DU SEXE, DES STIGMATES D'AUTOIMMUNITE ET DES COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS EN FONCTION DE LA SEROLOGIE ET DE L'ATTEINTE HEPATIQUE

A - REPARTITION DES MARQUEURS DU VHB EN FONCTION DU SEXE

Nous trouvons une prédominance d'homme : 74 % (93 cas) d'homme et 26 % (33 cas) de femmes. Cette répartition existe chez les porteurs de l'Ag HBs (75 % d'hommes), ce qui est classique et est rapporté à une plus grande exposition masculine. En effet, les infections par le VHB ont la même distribution entre les deux sexes en cas de risque égaux (312). Par contre, le fait de retrouver cette prédominance masculine chez les sujets sans Ag HBs sérique (73 %) n'est pas habituelle, les femmes éliminant mieux le VHB (312). Ceci peut s'expliquer par le biais de notre recrutement, nos malades biopsiés étant tous suspects d'une hépatopathie.

TABLEAU A - Comparaison des résultats de l'IF hépatique en paraffine et en congélation.

79 cas	Ag HBs Cytoplasmique		Ag HBs Membranien		Ag HBc Nucléaire	
Paraffine	39	49 %	6	8 %	50	63 %
Congélation	37	47 %	27	34 %	48	61 %

TABLEAU B - Complexes immuns circulants et atteinte hépatique.

	Hépathopathie inactive	Hépathopathie active
IC +	17 45 %	21 87,5 %
IC -	21 55 %	3 12,5 %
Total	38	24

B - RELATION ENTRE LE SEXE ET L'ACTIVITE HEPATIQUE

Nous trouvons, comme il est classique (312) une prédominance d'hommes porteurs d'une hépatopathie active (31 cas contre 9). Cependant, en raison du plus grand nombre d'hommes, la répartition est la même entre les deux sexes (33 % d'hommes actifs et 29 % de femmes).

C - REPARTITION DES MARQUEURS DU VHB EN FONCTION DE L'AGE

La moyenne d'âge de notre série est de 41 ans, la même pour les hommes et les femmes. La moyenne d'âge des hommes porteurs de l'Ag HBs est de 37 ans, alors que celle de ceux qui n'en ont pas est de 53 ans, ce qui est significativement différent ($p < 0,05$). Pour les femmes, ces moyennes sont respectivement de 41 et 42 ans.

D - AUTOIMMUNITE ET MARQUEURS DU VHB

Sur 51 sujets ayant au moins 1 marqueur d'autoimmunité (1 anti-mitochondrie, 9 anti-nucléaire, 41 anti-muscles lisses) seuls 9 ont des taux dépassant 1/100 (1 anti-mitochondrie, 1 anti-muscle lisse, 7 anti-nucléaire) soit 4 hépatopathies inactives et 5 actives. Deux sont porteurs d'Ag HBs et d'anti HBc sériques associés à des marqueurs hépatiques (1 anti-muscle lisse, 1 anti-nucléaire). Quatre ont de l'anti HBs et de l'anti HBc dont 1 n'a pas de marqueur hépatique (4 anti-nucléaire). Enfin 3 n'ont aucun marqueur sérologique du VHB mais ont de l'Ag HBc nucléaire (1 anti-mitochondrie, 2 anti-nucléaire). Nous retrouvons donc, comme il est classique (95, 178, 292) la faible fréquence des stigmates sérologiques d'autoimmunité non spécifique d'organe au cours des infections par le VHB. Les quelques cas de notre série peuvent être dus à une association fortuite. Nous n'avons aucun cas d'hépatite évoluant de façon auto-entretenu après l'élimination complète du virus.

E - AUTOIMMUNITE, AGE ET SEXE

1) - Autoimmunité et activité

Les stigmates d'autoimmunité se trouvent plus souvent en cas d'activité (52,6 % contre 34 %). Cette différence n'est cependant pas significative.

2) - Autoimmunité et âge

La moyenne d'âge des sujets présentant des auto-anticorps est de 46 ans contre 27 ans pour ceux qui n'en ont pas.

Ces résultats sont comparable à ceux de la littérature (292).

F - COMPLEXES IMMUNS CIRCULANTS ET ATTEINTE HEPATIQUE

Les complexes immuns circulants sont significativement plus fréquents au cours des atteintes hépatiques actives ($p < 0,01$). Tableau B. Ces résultats retrouvent ceux des études précédentes (324, 333).

III - SEROLOGIE, IMMUNO-HISTOCHIMIE ET ATTEINTE HEPATIQUE

A - SUJETS PRESENTANT DE L'Ag HBs SERIQUE ET DES MARQUEURS HEPATIQUES DU VHB

1) - Sujets non immuno-déprimés (Tableau C)

Tous sont porteurs de l'anticorps anti HBc

a) Porteur sain (1 cas).

Il s'agit d'un porteur chronique de l'Ag HBs ayant eu une biopsie hépatique chirurgicale au cours d'une intervention pour ulcère duodénal. Il est porteur de l'anti e. Son foie contient des plages de cellules avec de l'Ag HBs cytoplasmique et l'Ag HBc est présent dans 80 % des noyaux.

b) Foies subnormaux (15 cas).

α) 1 seul a une biologie hépatique perturbée avec élévation des transaminases, il est porteur de l'Ag e en DRI. 1 autre ne présente ni antigène e ni anticorps e. Les 13 derniers ont de l'anticorps e.

β) Dans le foie l'étude en immuno-fluorescence permet de délimiter 2 groupes. (Tableau D) :

- Le premier (10 cas) contient de l'Ag HBs cytoplasmique sous forme de plages cellulaires, en général en grande quantité. On trouve même de l'Ag HBs membranaire dans un cas. L'Ag HBc nucléaire est absent ou, quand il est présent, ce n'est que dans une faible quantité de noyaux (5 %). Les sujets de ce groupe ont tous de l'anti e, en dehors du cas avec Ag HBs membranaire chez lequel on ne trouve ni antigène e ni anti e.
- Le second (5 cas) contient de l'Ag HBc dans plus de 60 % des noyaux, il est associé à une quantité plus ou moins importante d'Ag HBs cytoplasmique. C'est dans ce groupe que se trouve le porteur de l'anti-gène e.

γ) 7 sujets ont été suivis (Tableau E). Le porteur de l'antigène e ne l'a pas négativé au bout de 6 mois, le sujet qui n'a pas de marqueur e devient anti e en ID au bout de 4 mois puis seulement en DRI au bout de 8 mois. Les marqueurs sériques des 5 autres ne se sont pas modifiés.

TABLEAU C - Sujets non immunodéprimés présentant de l'Ag HBs sérique et des marqueurs hépatiques du VHB.

IF Anat.Path									
	HBc≥60	HBc<60	HBc=0	HBscyto	HBsmb	HBs0	Ag e	Anti.e	Nb
PS	1	0	0	1	0	0	0	1	1
FSN	5	2	8	13	1	2	1	13	15
HCP	4	5	2	8	9	0	8	3	11
CI	0	6	0	4	2	1	2	4	6
I	10 _{30%}	13 _{39%}	10 _{30%}	26 _{79%}	12 _{36%}	3 _{9%}	11 _{33%}	21 _{64%}	33
HCA	2	6	1	7	1	2	5	4	9
CA	2	4	0	4	1	2	5	1	6
A	4 _{27%}	10 _{66%}	1 _{7%}	11 _{73%}	2 _{13%}	4 _{27%}	10 _{66%}	5 _{33%}	15
TOTAL	14	23	11	37	14	7	21	36	48

TABLEAU D - Foies subnormaux - Répartition des marqueurs hépatiques

Ag HBs Ag HBc			Ag HBc 0
	Ag HBc ≥ 60	Ag HBc 5 %	
0	2	0	0
±	0	0	1
+	2 _{1e⁺}	0	1
++	1	2	6 _{1mb⁺}
Total	5	2	8

c) Hépatites chroniques persistantes (11 cas)

α) 8 sont porteurs de l'antigène e dont 3 seulement détectable en DRI, 7 d'entre eux ont une biologie perturbée. 3 ont de l'anti e dont 1 seulement en DRI, ils ont tous une biologie normale (Tableau F).

β) Dans le foie (Tableau C) l'Ag HBs membranaire est très fréquent (9 cas sur 11) aussi bien chez les sujets porteurs de l'Ag e (7 cas) que de l'anti e (2 cas). L'Ag HBs cytoplasmique n'a pas de répartition spécifique. L'Ag HBc nucléaire est toujours présent chez les porteurs de l'Ag e alors qu'il est absent dans 2 cas sur 3 de ceux qui ont de l'anti e.

γ) 4 sujets ont été suivis (Tableau E) : 2 avaient une biopsie perturbée : l'un est resté Ag e positif et ses transaminases sont restées élevées, chez l'autre l'antigène e d'abord présent en ID n'est devenu détectable qu'en DRI et a enfin disparu au bout de 12 mois sans qu'apparaisse l'anticorps, la biologie s'est normalisée avec la séro-conversion. Les 2 autres porteurs de l'anti e l'ont conservé.

d) Cirrhoses inactives. (6 cas)

α) L'Ag e est présent dans 2 cas, seulement en DRI, l'anticorps est détecté dans les 4 autres cas mais une seule fois en ID. Il n'y a pas de différence biologique entre les deux groupes.

β) Dans le foie (Tableau C) l'Ag HBs membranaire est présent dans 2 cas qui ont de l'anti e, il n'y a pas de répartition particulière de l'Ag HBs cytoplasmique. L'Ag HBc nucléaire est toujours présent.

-γ) 2 cas ont été suivis sans modification sérologique.

e) Hépatites chroniques actives (9 cas)

α) L'Ag e est présent dans 5 cas, 1 fois seulement en DRI. L'anticorps est présent dans les 4 autres cas, 2 fois en ID. La biologie dépend plus de l'importance des lésions hépatiques que de la présence de l'Ag e.

β) Dans le foie (Tableau C) la détection de l'Ag HBs de membrane dans 1 cas est associé à de l'anti e sérique. Il en est de même pour le seul cas sans Ag HBc nucléaire.

γ) On a pu suivre 6 malades (Tableau E).

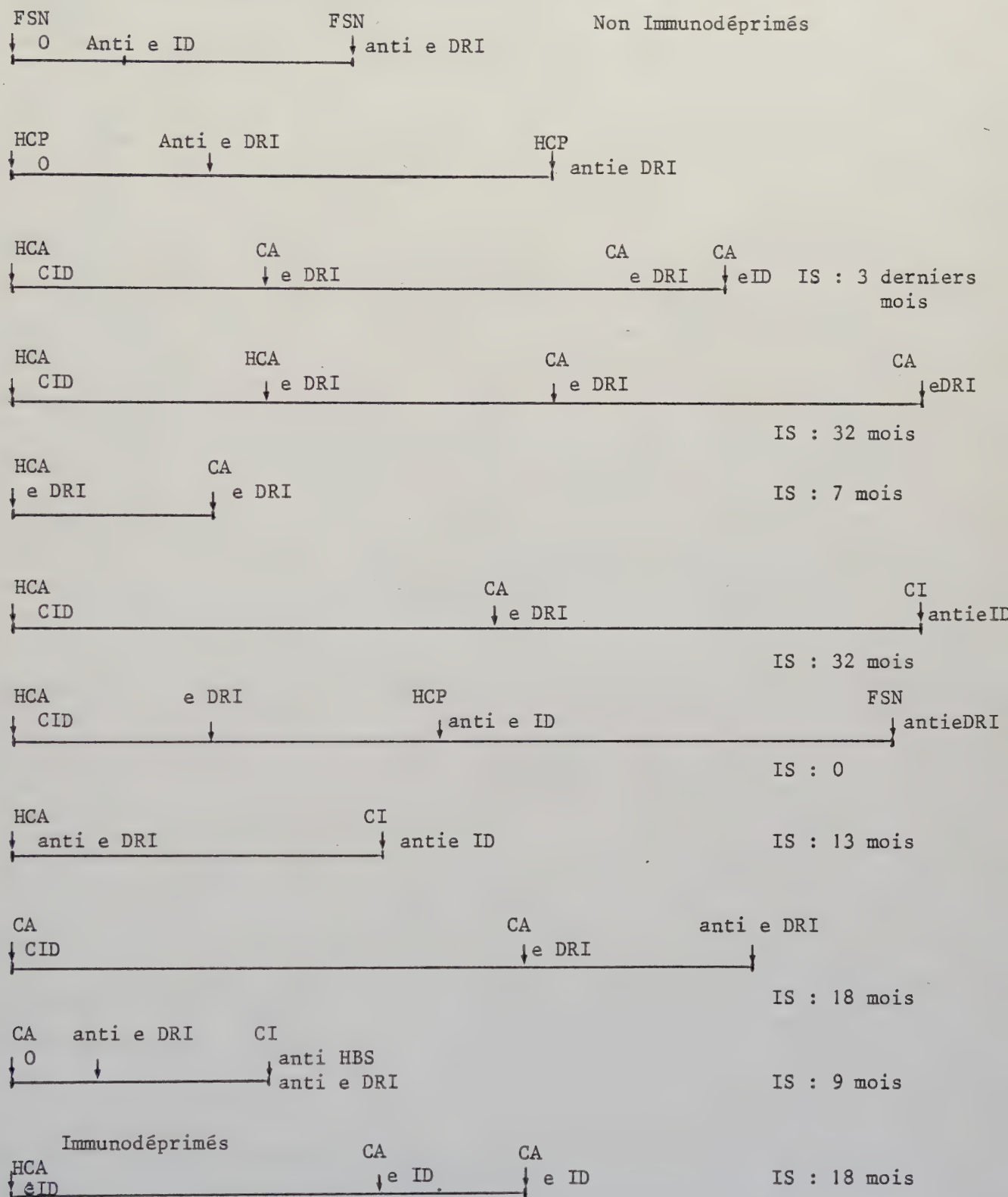
5 étaient porteurs de l'Ag e : le premier était positif en ID d'antigène est resté présent pendant 25 mois avec des fluctuations parfois détectable seulement en DRI. Parallèlement le malade évoluait d'une hépatite chronique peu active à une cirrhose active.

Le second était aussi positif en ID, puis, au bout de 9 mois, l'antigène n'a plus été détectable qu'en DRI les 22 mois suivant. L'atteinte hépatique passait d'une hépatite chronique active à une cirrhose active.

Le troisième était positif en DRI, il le restait au bout de 7 mois et avait progressé d'une hépatite chronique active à une cirrhose active.

Evolution des marqueurs

TABLEAU E - Evolution des marqueurs sériques des sujets ayant de l'Ag HBs dans le sérum et des marqueurs hépatiques du VHB.



IS : traitement immunosuppresseur
e ID : Ag e détectable en immunodiffusion
e DRI : Ag e détectable seulement par
dosage radio-immunologique.

— Echelle : 1 cm = 2 mois

TABLEAU F - Hépatites chroniques persistantes à Ag HBs sérique

Biol Sérum	Biologie anormale	Biologie normale	nb
Age	7	1	8
Antie	0	3	3

TABLEAU G - Ag HBs sériques marqueurs du VHB dans le foie-immuno déprimés

	nb	Ag HBc $\geq$ 60		0 < Ag HBc < 60		Ag HBs cyto		Ag HBs ml		Age
FSN	2	0		2		2		0		1
HCP	3	3		0		3		2		3
HCA	2	2		0		2		1		2
CA	1	1		0		1		1		0
Total	8	6	75 %	2	25 %	8	100 %	4	50 %	6

TABLEAU H - Dissociation : marqueurs hépatiques du VHB sans Ag HBs sérique

	Anti HBs		Anti HBc		ni anti HBs ni anti HBc		nb
FSN	6		8		5		13
HCP	2		3		1		4
CI	7		8		5		13
I	15	50 %	19	63 %	11	37 %	30
HCA	7		9		3		12
CA	1		4		2		6
A	8		13		5		18
Total	23	48	31	65 %	16	35 %	48



Le quatrième était positif en ID, au bout de 17 mois l'Ag e n'était plus détectable qu'en DRI, 15 mois plus tard l'anticorps e était présent en ID et la cirrhose inactive. La quantité de noyaux contenant de l'Ag HBc avait diminué (50 % à 5 %).

Le cinquième était positif en ID, 7 mois plus tard l'antigène e n'était plus détectable qu'en DRI, 8 mois après, l'hépatite chronique était devenue persistante parallèlement à la séroconversion antigène/anticorps e. Finalement, au bout de 16 mois l'anticorps était présent en DRI et le foie subnormal. L'Ag HBc nucléaire avait diminué (45 % à 10 %).

Le dernier était anti e en DRI, 13 mois après l'anti e était détectable en ID et l'hépatite chronique active était devenue une cirrhose inactive. L'Ag HBc nucléaire est resté peu abondant toute l'évolution.

f) Cirrroses actives (6 cas)

α) Ils se répartissent en 4 porteurs de l'antigène e dont 1 en ID, et 2 de l'anticorps e dont 1 en ID. Ils ne diffèrent pas par leur activité biologique.

β) Dans le foie (tableau C) l'Ag HBs membranaire ne se trouve que dans 1 cas avec présence d'anti e dans le sérum. L'Ag HBc nucléaire est toujours présent.

γ) Deux sujets ont été suivis (Tableau E)

Le premier était porteur de l'antigène e en ID, au bout de 18 mois celui-ci n'était plus détectable qu'en DRI et la cirrhose était toujours active, 8 mois plus tard l'anti e était présent en DRI mais il n'a pas été à nouveau biopsié.

Le second n'avait pas de marqueur du e en DRI, 3 mois plus tard l'anti e était détectable en DRI et 6 mois après la cirrhose était devenue inactive avec apparition de l'anti HBs.

La biologie s'améliore parallèlement à la séro-conversion.

2) - Sujets immuno-déprimés (Tableau G)

α) La proportion de sujets porteurs de l'Ag e est élevée (75 %), plus importante que celle des sujets non immuno-déprimés (44 %) mais la différence n'est pas significative.

β) L'Ag HBs membranaire est plus fréquent (50 %) que chez les sujets non immuno-déprimés, mais la différence n'est pas significative. Par contre les noyaux contenant de l'Ag HBc sont significativement ($p < 0,05$) plus nombreux que ceux des sujets à immunité normale.

γ) 2 malades ont été suivis (Tableau E) :

Le premier présentait une cirrhose inactive, et était porteur de l'Ag e en DRI qu'il a conservé pendant 14 mois.

Le second présentait une leucémie lymphoïde chronique avec hypogamma-globulinémie. Après une hépatite aiguë il a évolué en 22 mois vers une cirrhose et la mort. L'Ag e a été détecté pendant toute une évolution en ID. Nous retrouvons donc la sévérité de pronostic des infections par le VHB chez les agamma-globulinémiques.

3) Evolution et traitement :

9 hépatopathies chroniques ont été suivies ; 8 ont reçu un traitement immuno-suppresseur (Tableau E).

5 sont restées actives après, respectivement, 3, 7, 10, 18 et 32 mois de traitement.

4 sont devenues inactives après, respectivement, 9, 13 et 32 mois de traitement, 1 cas s'est amélioré sans traitement.

Dans notre série il n'existe donc pas de corrélation entre le traitement immuno-suppresseur et la guérison hépatique. Par contre dans 7 cas sur 8 on assiste à une amélioration des paramètres biologiques qui peut correspondre à l'effet du traitement et/ou à la diminution de la replication virale traduite par la recherche de l'Ag e.

B - SUJETS PRESENTANT UNE DISSOCIATION SERO-IMMUNO-HISTOLOGIQUE

1) - Sujets sans Ag HBs sérique, présentant des marqueurs hépatiques du VHB (Tableau H)

Chez tous de l'Ag HBc nucléaire a été mis en évidence

a) Foies subnormaux (13 cas)

α) Dans le sérum l'anti HBs est présent 6 fois, toujours associé à l'anti HBc et 2 fois à l'anti e. Dans 1 cas il existe une hypergammaglobulinémie modérée, l'anti e est présent. Dans 2 cas l'anti HBc n'est pas associé à l'anti HBs avec 1 fois présence d'anti e. Dans ces deux cas la biologie est perturbée. Enfin dans 5 cas il n'y a ni anti HBs ni anti HBc mais de l'anti e isolé dans 2 cas, la biologie est perturbée dans 3 cas.

β) Dans le foie l'antigène HBs membranaire est présent 2 fois associé à de l'anti HBs sérique, l'antigène HBs cytoplasmique est présent 5 fois : 2 fois avec de l'anti HBs sérique, 2 fois avec seulement de l'anti HBc, enfin 1 fois sans marqueur sérique du VHB.

γ) 2 sujets ont été suivis (Tableau I)

Le premier pendant 8 mois : il était porteur d'anti HBc sérique et d'Ag HBe nucléaire. L'anti HBc sérique a disparu mais l'Ag HBc nucléaire a persisté.

Le second pendant 14 mois : il était porteur d'anti HBc et d'anti e sérique sans anti HBs. L'anti HBs est apparu alors que les autres marqueurs persistaient. Dans le foie l'Ag HBs et l'Ag HBc persistaient.

b) Hépatites chroniques persistantes (4 cas)

α) Dans le sérum l'anti HBs associé à l'anti HBc est présent 2 fois, 1 fois avec de l'anti e, la biologie est normale. L'anti HBc est présent seul 1 fois, et, dans un cas, il n'y a pas de marqueur sérique du VHB, dans ces deux cas la biologie est perturbée.

β) Dans le foie l'Ag HBs membranaire est présent une fois avec le seul anti HBc sérique. L'Ag HBs cytoplasmique est présent une fois, associé à l'anti HBs sérique.

γ) 1 sujet est suivi 10 mois sans modification de sa sérologie (persistance de l'anti HBc isolé).

c) Cirrhose inactives (13 cas)

α) Dans le sérum l'anti HBs associé à l'anti HBc est présent 7 fois, l'anti e est détecté 4 fois, la biologie est alors perturbée 5 fois. L'anti HBc est isolé dans 1 cas avec une élévation des transaminases. Enfin, dans 5 cas, il n'y a pas de marqueur sérique du VHB, la biologie est perturbée 4 fois.

β) Dans le foie l'Ag HBs de membrane est présent 1 fois associé à de l'anti HBs sérique, l'Ag HBs cytoplasmique est trouvé 6 fois (2 fois sur marqueur unique, 4 fois associé à de l'anti HBs).

γ) 5 malades ont été suivis, tous avaient de l'anti HBs sériques, la sérologie ne s'est pas modifiée ni l'immunofluorescence hépatique.

d) Hépatites chroniques actives (11 cas)

α) Dans le sérum l'anti HBs associé à l'anti HBc est présent 7 fois, l'anti e est détecté 5 fois. On trouve de l'anti HBe sans anti HBs dans 2 cas associé 1 fois à de l'anti e. Il n'y a aucun marqueur de VHB dans 3 cas.

β) Dans le foie il y a 1 fois de l'Ag HBs membranaire, l'Ag HBs cytoplasmique est présent 8 fois, associé 5 fois à de l'anti HBs sérique.

γ) 6 ont été suivis (Tableau I)

Les 4 premiers avaient de l'anti HBs, de l'anti HBc et de l'anti e sérique : 3 évoluent vers une hépatite chronique persistante respectivement en 15, 10 et 7 mois, les 2 premiers gardent la même sérologie, chez le troisième l'anti e n'est plus détectable en DRI au bout de 12 mois. Le quatrième évolue vers une cirrhose inactive. Dans 3 cas l'Ag HBc nucléaire n'est plus détectable.

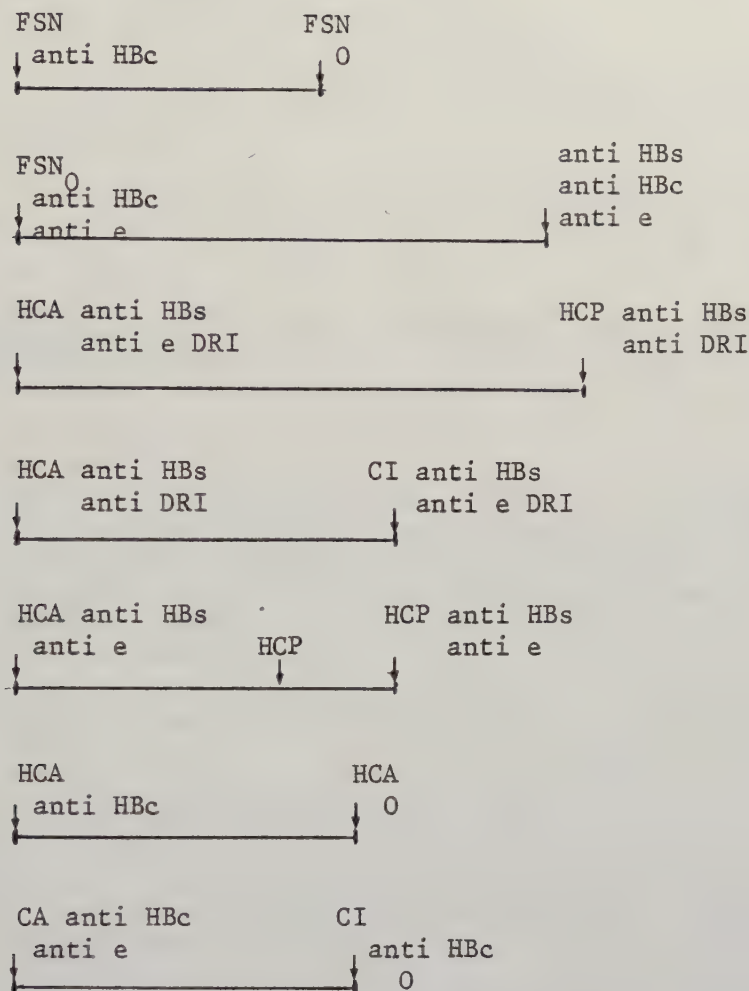
Le cinquième n'a que de l'anti HBc sérique qui n'est plus détecté 9 mois plus tard. Il est alors toujours actif et présente de l'Ag HBc hépatique.

Le sixième n'a pas de marqueur sérologique du VHB il est suivi 11 mois sans modification sérologique ou immuno-histochimique mais devient une cirrhose inactive.

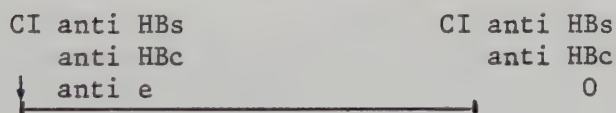
e) Cirrhoses actives (6 cas)

α) Dans le sérum l'anti HBs, l'anti HBc et l'anti e ne sont trouvés qu'une fois. L'anti HBc sans anti HBs est présent 3 fois, 1 fois associé à l'anti e. Enfin dans 2 cas il n'y a aucun marqueur du VHB.

TABLEAU I - Evolution des marqueurs sériques des sujets présentant des marqueurs du VHB hépatiques sans Ag HBs sérique.



Evolution des marqueurs sériques chez les sujets porteurs de marqueurs sérique du VHB sans marqueurs hépatique.



— Echelle : 1 cm = 2 mois

β) Dans le foie l'Ag HBs membranaires n'est jamais présent, l'Ag HBs cytoplasmique est détecté 3 fois, une fois avec de l'anti HBs sérique, 2 fois avec seulement de l'anti HBc.

γ) 2 malades ont été suivis (Tableau I)

Le premier présente de l'anti HBc et de l'anti e, au bout de 9 mois il est devenu inactif, l'anti e a disparu et il n'y a plus de marqueur hépatique.

Le second n'a pas de marqueur sérique pendant les 9 mois d'évolution, mais il est devenu inactif et l'Ag HBc nucléaire a disparu.

2) - Sujets présentant au moins un marqueur sérique du VHB sans marqueur hépatique (Tableau J)

a) Foies subnormaux (9 cas)

α) L'Ag HBs est présent dans le sérum 3 fois associé à l'anti HBc et à l'anti e, les transaminases sont augmentées 1 fois. L'anti HBs est présent 3 fois associé à l'anti HBc, l'anti e est détecté 1 fois, la biologie est toujours normale. Dans 2 cas l'anti HBc est présent isolément, les transaminases sont élevées dans 1 de ces cas. La biologie est normale dans le cas où l'anti HBs est seul.

β) Aucun de ces sujets n'a été suivi.

b) Hépatites chroniques persitantes (3 cas)

α) Dans 1 cas l'Ag HBs l'anti HBc et l'anti e sont présents, dans le second l'anti HBs est associé à l'anti HBc et à l'anti e, enfin le dernier ne présente que de l'anti e.

β) Le porteur de l'anti e isolé a été suivi 12 mois sans modification sérologique.

c) Cirrhoses inactives (7 cas)

Toutes ont de l'anti HBs associé à de l'anti HBc, l'anti e n'est détecté que dans 2 cas, la biologie est perturbée dans 3 cas. L'une est suivie pendant 24 mois l'anti e disparaît.

d) Hépatites chroniques actives (2 cas)

L'une a de l'anti HBs, de l'anti HBc et de l'anti e dans le sérum, l'autre n'a que de l'anti HBc. Aucune n'a été suivie.

e) Cirrhoses actives (2 cas)

Elles ont toutes les deux de l'anti HBs, de l'anti HBc et de l'anti e. Elles n'ont pas été suivies.

TABLEAU J - Sujets présentant des marqueurs sériques du VHB sans marqueurs hépatique.

Sérum Foie	Ag HBs		Anti HBs		Anti HBc		Anti e		nb
FSN	3		4		8		4		9
HCP	1		2		2		3		3
CI	0		7		7		2		7
I	4	21 %	13	68 %	17	89 %	9	47 %	19
HCA	0		1		2		1		2
CA	0		2		2		2		2
A	0	0 %	3	75 %	4	100 %	3	75 %	4
TOTAL	4	17 %	16	69 %	21	91 %	12	52 %	23

ANALYSE DES RESULTATS

I - EVOLUTION NATURELLE DES INFECTIONS CHRONIQUES PAR LE VHB

A - EVOLUTION DES MARQUEURS SERIQUES (Tableaux E et I)

39 sujets ont été suivis en moyenne 17,5 mois, des modifications des marqueurs sérologiques ont eu lieu dans 12 cas.

1) - Chez les porteurs de l'Ag HBs

Dans 4 cas on passe d'une détection de l'Ag e en ID à une détection seulement en DRI, il y a une séro-conversion ensuite dans 3 de ces cas qui deviennent porteur de l'anti e détectable dans 1 cas en ID avant de le devenir seulement en DRI.

Dans 3 cas on ne détecte ni antigène, ni anticorps e puis l'anticorps e apparaît 1 fois en ID puis en DRI, les 2 autres fois seulement en DRI puis dans 1 cas on assiste à une séro-conversion Ag HBs anti HBs.

Dans 1 cas l'anticorps e est d'abord détecté en DRI puis en ID.

2) - En l'absence d'Ag HBs

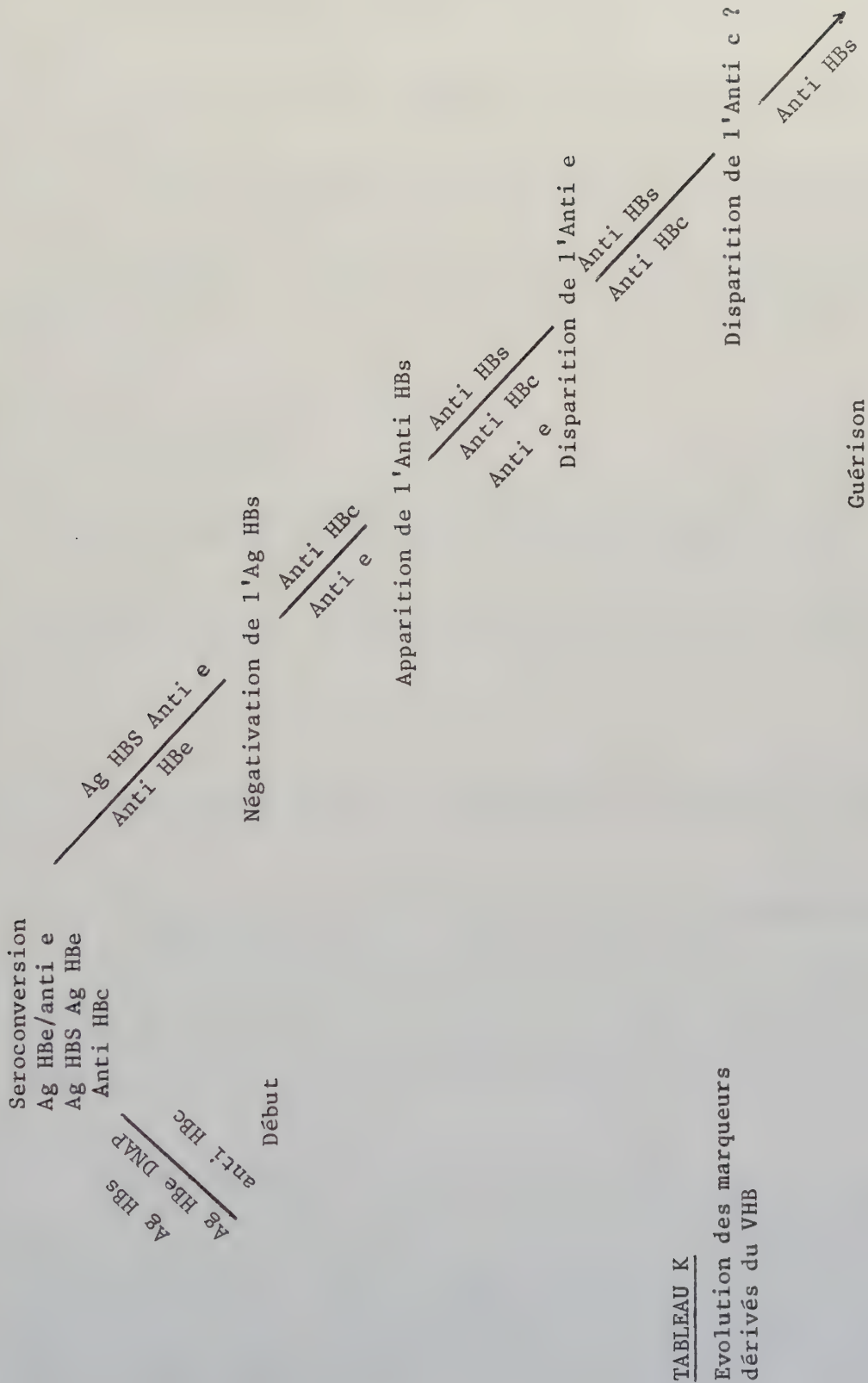
Dans 1 cas sans Ag HBs ni anti HBs avec de l'anti HBc et de l'anti e, l'anti HBs apparaît 7 mois plus tard, les autres marqueurs ne se modifiant pas.

Dans 1 cas on a détecté à la fois l'anti HBs, l'anti HBc et l'anti e on assiste à une disparition de l'anti e.

Dans 2 cas l'anti HBc présent isolément disparaît.

Enfin les 2 cas porteurs d'anti HBs isolés sont inactifs et n'ont pas de marqueur hépatique du VHB.

3) - Dans un nombre limité de nos cas nous assistons à une évolution des marqueurs sériques du VHB avec tout d'abord séro-conversion antigène/anticorps e puis antigène HBs/anti HBs et enfin disparition de l'anti e. Des résultats comparables ont été trouvés chez des porteurs chimiques (286), et au cours d'hépatites chroniques (217, 270). Enfin des données épidémiologiques sont en faveur d'une élimination virale augmentant avec l'ancienneté de l'évolution (239, 312).



B - EVOLUTION DES MARQUEURS HEPATIQUES

En l'absence de modification des marqueurs sériques, les marqueurs hépatiques du VHB ne changent pas significativement.

Dans 5 cas d'HCA on assiste à une modification des marqueurs hépatiques du VHB :

Dans 3 cas avec de l'Ag HBs sérique on assiste, parallèlement à la séro-conversion Ag e/anti e à une diminution du nombre de noyaux positifs.

Dans 2 cas avec de l'anti HBs sérique et de l'anti e l'Ag HBc nucléaire disparaît en même temps que l'atteinte hépatique devient inactive.

On retrouve dans cette série limitée une évolution parallèle entre l'Ag HBc nucléaire et l'Ag e sérique, avec, surtout, une disparition de l'Ag HBc nucléaire qui suit la séro-conversion antigène HBS/anti HBs.

C - CONCLUSION

L'évolution naturelle d'une infection par le VHB se fait donc progressivement et souvent incomplètement vers l'élimination du virus.

Sur le plan sérologique ceci se traduit par une évolution des marqueurs du VHB qui est superposable à celle des hépatites aiguës (Tableau K). Sur le plan hépatique on assiste à la disparition de l'Ag HBc nucléaire.

II - APPORT ETIOLOGIQUE DE LA SEROLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOLOGIE

A - ETUDE GLOBALE DES DISSOCIATIONS SERO-IMMUNO-HISTOLOGIQUE (Tableau L)

Sur 127 cas, 67 ne présentent pas d'Ag HBs dans le sérum, 19 n'ont pas de marqueur hépatique (Tableau J), 48 ont au moins de l'Ag HBc dans leur foie (Tableau H). La détection de l'anti HBc associé ou non à l'anti HBs dans le sérum permet seule de faire le diagnostic dans 30 % de ces cas, l'immuno-histochimie permet seule de faire le diagnostic dans 24 % des cas (Tableau K)

1) - La présence d'anti HBs et d'anti HBc sérique

est associé dans 23 cas à de l'Ag HBc hépatique. Ceci pouvait être suspecté après les études de RAY et Coll. (261) et d'AFROUDAKIS et Coll. (2) qui avaient trouvé de l'Ag HBs dans des foies de sujets ne présentant pas d'Ag HBs sérique. Des résultats semblables mais moins nombreux ont été trouvés par KOJIMA et Coll. (181), OMATA et Coll. (243) puis PICCININO et Coll. (251). Contrairement à OMATA (243) nous trouvons de l'anticorps anti e dans 13 cas, cette différence s'explique par la différence de sensibilité entre les techniques utilisées.

TABLEAU L - Répartition des marqueurs du VHB et activité hépatique chez les sujets présentant une dissociation séro-immuno histologique.

	Sérum O Foie Ag HBC		Sérum anti HBC ± anti HBS Foie O		nb
Actifs	5	23 %	4	18 %	22
Inactifs	11	24 %	15	33 %	45
Total	16	24 %	19	22 %	67

TABLEAU M - Apport étiologique des marqueurs sérique du VHB chez les sujets sans Ag HBS sérique.

Sérum Foie	Anti HBS	Anti HBc	0	nb
	+ Anti HBc	seul		
HCA + CA	11	6	5	22
Cirrhoses crypto.	7	1	2	10
Cirrhoses éthyles	7	0	3	10

TABLEAU N - Marqueurs non A non B et sujets présentant une dissociation séro-immunohistologique.

Marqueurs B Marqueur NA NB	nb	Ag HBs		anti HBs		anti HBC		0	
		+ anti HBc		+ anti HBc		seul			
+	35	0	0	16	46 %	9	26 %	10	28 %
0	36	4	11 %	24	67 %	2	5 %	6	17 %

2) - L'anti HBc sans Ag HBs ni anti HBs

dans le sérum est trouvé dans 8 cas associé à de l'Ag HBc nucléaire. Ce résultat s'oppose à la série de GRADY qui ne trouvait jamais d'anti HBc isolé (124) et à l'hypothèse de ENDO et Coll. (91) qui considéraient que l'anti HBc seul ou accompagné d'anti HBs excluait la présence d'Ag HBc sur le foie, par contre NAGINGTON et Coll. chez des insuffisants rénaux chroniques avaient trouvé le même résultat (223) et l'expliquaient par des variations du taux sérique d'Ag HBs. OMATA et Coll. (243) et PICCININO et Coll. (251) trouvent des cas de ce type.

L'absence dans 4 cas de marqueur hépatique du VHB alors que l'anti HBc est présent dans le sérum infirmerait l'hypothèse d'HOOFNAGLE de l'association de ce dernier à une replication virale (144). Cependant cette dissociation pourrait s'expliquer par la distribution hépatique inhomogène du VHB notée plus haut.

3) - La présence d'Ag HBc dans le foie sans marqueur sérique du VHB

se retrouve dans 16 cas. Ce résultat s'oppose à la série de LAMOTHE et Coll. (188) qui n'ont jamais trouvé de marqueur hépatique de VHB en l'absence de marqueur sérique. OMATA et Coll. (243) ont rapporté deux cirrhoses alcooliques de ce type.

4) - La présence d'Ag HBs sérique sans marqueur hépatique du VHB

est retrouvé 4 fois. Cette dissociation, déjà signalée par KOJIMA et Coll. (181), RIZZETTO et Coll. (278), RAY (263) et OMATA et Coll. (243), peut s'expliquer par une infection hépatique inhomogène.

5) - Enfin les 2 cas avec de l'anti HBs sérique isolé

n'ont aucun marqueur hépatique du VHB. OMATA et Coll. (243) trouvent des résultats comparables dans 26 cas.

B - ETUDE DES DISSOCIATIONS SERO-IMMUNO-HISTOLOGIQUES EN FONCTION DE L'ATTEINTE HEPATIQUE (Tableau M)

- 1) - 22 hépatopathies chroniques actives n'ont pas d'Ag HBs sérique. Il ont à la fois de l'anti HBs et de l'anti HBc associé dans 8 cas à de l'Ag HBc nucléaire. Des résultats sérologiques similaires mais sans corrélation immuno-histologique ont été trouvés par plusieurs équipes (52, 60, 113, 189). Dans 6 cas l'anti HBc a été trouvé isolément, 1 fois sans marqueur hépatique du VHB. Enfin dans 5 cas il n'existait pas de marqueur sérique du VHB.
- 2) - 10 cirrhoses cryptogénétiques ont pu être rapportées à une infection par le VHB, 7 avaient des marqueurs hépatiques, 3 n'en avaient pas. Dans le sérum 7 avaient de l'anti HBs et de l'anti HBc, 1 de l'anti HBc seul et 2 aucun marqueur du VHB. OMATA et Coll. (243) ont rapporté 6 cas de ce type sur 19 cirrhoses cryptogénétiques.

- 3) - Dans 10 cas de cirrhose éthylique, des marqueurs du VHB ont été trouvés. 6 avaient des marqueurs hépatiques, 4 n'en avaient pas. Dans le sérum 7 avaient de l'anti HBs et de l'anti HBc, 3 n'avaient aucun marqueur du VHB. OMATA et Coll. (243) ont trouvé 7 cas de ce type sur 87 cirrhoses éthyliques.

C - CONCLUSION

La recherche concomittante de tous les marqueurs sériques du VHB et de ses marqueurs hépatiques permet, seule, de détecter toutes les hépatopathies en rapport avec le VHB.

III - APPORT ETIOLOGIQUE DE LA RECHERCHE SEROLOGIQUE DU VIRUS NON A - NON B

Une recherche systématique de l'antigène et de l'anticorps du virus non A - non B chez tous les sujets présentant une dissociation séro-immuno-hystologique a été positive dans 35 cas sur 71 soit 11 antigènes et 24 anticorps. Un marqueur du virus non A - non B est donc trouvé dans 50 % des cas dissociés. Cette proportion prend toute son importance si on tient compte des techniques utilisées : immuno-diffusion pour le non A non B qui est au moins cent fois moins sensible que le dosage radio-immunologique utilisé pour rechercher les marqueurs du VHB (375).

Ces résultats peuvent s'expliquer en considérant qu'il existe une structure antigénique commune aux virus B et non A - non B ou que les infections simultanées par les deux virus sont très fréquentes.

A - ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE STRUCTURE ANTIGENIQUE COMMUNE AUX VIRUS B ET NON A - NON B

La comparaison des marqueurs sériques du virus non A - non B et du VHB chez les sujets présentant une dissociation séro-immuno-histologique (Tableau N) fait découvrir une association très significative ($p < 0,02$) entre les marqueurs du virus non A - non B et la détection d'anti HBc isolé ou l'absence de détection de marqueur du VHB dans le sérum. Dans 16 de ces 19 cas (84 %) de l'Ag HBc est détecté dans le foie. Ces éléments nous amènent à envisager une structure antigénique commune à l'Ag HBc et au virus non A - non B, tout en n'excluant pas la possibilité d'une infection double.

B - ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE INFECTION SIMULTANEE PAR LES VIRUS B ET NON A - NON B

L'anti HBs, l'anti HBc et un marqueur du virus non A - non B sont détectés 16 fois simultanément. Le cas d'un drogué permet d'éclaircir ce point. Ce sujet a présenté une hépatite aigue à VHB évoluant normalement vers la guérison avec normalisation des transminases, apparition de l'anti e, séro-conversion Ag ABs/anti HBs. Un an plus tard il fait un nouvel épisode cytolitique sans modification des maqueurs du VHB mais apparition d'un Ag non A -

non B. Cet épisode a évolué lui aussi vers la guérison biologique. Des infections successives par les virus B et non A - non B sont donc possible. Nos 16 cas pourraient donc être liés à des infections simultanées ou successives par les deux virus. La détection du marqueur non A - non B pourraient, là encore être faussement positive, liée à un croisement antigénique virus B et non A - non B.

C - CONCLUSION

- 1) - La découverte isolée d'anti HBc sérique associée à de l'Ag HBc hépatique ne doit pas seulement faire évoquer une infection par le VHB mais doit faire rechercher le virus non A - non B. Il en est de même de la découverte d'Ag HBc hépatique sans marqueur sérique du VHB.
- 2) - Des infections simultanées ou successives par les virus B et non A - non B sont possible. Devant toute aggravation inexpliquée d'une hépatite chronique à VHB ou devant une discordance entre les marqueurs sériques du VHB, en faveur d'une infection résolutive, et l'atteinte hépatique active, une recherche du virus non A - non B doit être pratiquée.

IV - APPORT EVOLUTIF ET PRONOSTIC DE LA SEROLOGIE ET DE L'IMMUNO-HISTOCHIMIE

A - LE SYSTEME ANTIGENE/ANTICORPS E

1) - Ag e et atteinte hépatique (Tableau O)

- a) Aussi bien en immuno-diffusion que par un dosage radio-immunologique l'Ag e est détecté plus souvent au cours des hépatopathies que des affections hépatiques non actives (respectivement 39 % et 67 % contre 22 % et 40,5 %). Cette différence n'est cependant pas significative. Cette prédominance est conforme aux données de la littérature (59, 70, 91, 198). En raison de sa détection au sein de chaque groupe d'hépatopathie, la découverte de l'Ag e ne nous permet pas de préjuger de l'atteinte hépatique. Cette constatation est elle aussi, habituelle (134, 216, 221, 293).

b) L'Ag e et ses spécificités. (Tableau P)

La prépondérance de l'association des Ag HBe₁ et HBe₃ chez les immuno-déprimés est classique, on la rattache à une replication virale complète plus importante (334). Il n'existe cependant, aucune corrélation significative entre les lésions hépatiques et les spécificités de l'Ag e.

TABEAU O - Atteinte hépatique et système Ag/Ac e chez les porteurs de l'Ag HBS sérique

	Age ID		Age DRI		Anti e ID		Anti e DRI		nb
PS	0		0		0		1		1
FSN	1		2		3		14		16
HCP	7		11		2		3		14
CI	0		2		0		4		6
I	8	22 %	15	40,5 %	5	13,5 %	22	59,5 %	37w
HCA	2		5		1		2		7
CA	5		7		2		4		11
A	7	39 %	12	67 %	3	17 %	6	33 %	18
Total	15	27 %	27	49 %	8	14,5 %	28	51 %	55

TABEAU P - Répartition des Ag HBe₁, e₂ et e₃ en fonction de l'atteinte hépatique et de l'état immunitaire.

	e ₁	e ₁ + e ₃	e ₁ + e ₂	
Actifs	3	1	0	4
Inactifs	4	2	1	6
Immunodéprimés	1	3	0	5
Total	6	8	1	15

TABEAU Q - Porteurs de l'Ag HBs - Foie inactif - biologie.

	Biologie normale		Biologie anormale		nb
Age	2	17 %	10	83 %	12
0	19	90,5 %	2	9,5 %	21

2) - Ag e, Activité hépatique et pronostic de l'infection par le VHB

a) Ag e et activité biologique (Tableau Q). Parmi nos porteurs chroniques de l'Ag HBs non immuno-déprimés sans hépatopathie active nous avons trouvé une biologie perturbée dans 10 des 12 cas (83 %) porteurs de l'Ag e et seulement dans 2 des 21 cas (9,5 %) où il est absent. Cette différence est très significative ($p < 0,01$). Une HCP a été suivie jusqu'à la disparition de l'Ag e en dosage radio-immunologique, cette négativation s'accompagne d'une normalisation de la biologie. Les 2 autres cas conservant l'Ag e ont gardé une biologie perturbée. TREPO et Coll. chez 9 porteurs asymptomatiques présentant une biologie perturbée ont assisté à sa normalisation après la séro-conversion Ag/anti e (331). Dans la série de CHADWICK et Coll. (57) les HCP porteuses de l'Ag e évoluent vers une HCA, bien que nous n'ayons aucune évolution de ce type, l'association de l'Ag e et d'une biologie perturbée fait envisager une surveillance régulière de ces malades.

b) Séro-conversion antigène, anticorps e et pronostic (Tableaux E et I)

α) Dans notre série 3 HCA et une cirrhose active gardant l'Ag e pendant toute leur évolution restent actifs à chaque biopsie hépatique, dans 4 cas (3 HCA, 1 cirrhose active) par contre, la séro-conversion s'accompagne d'une disparition de l'activité hépatique. Cette valeur pronostique de la disparition de l'antigène et l'apparition de l'anticorps e avec notamment une meilleure réponse au traitement a été signalée par FEINMAN et Coll. (99) puis VOGTEN et Coll. (344).

β) Nous avons cependant 22 hépatopathies actives sans Ag HBs détectable dans le sérum. Plusieurs explications peuvent être proposées :

Tout d'abord il peut y avoir un retard de l'amélioration anatomo-pathologique, peut être en relation avec la persistance temporaire d'une autoimmunité anti LSP. L'évolution rapidement favorable de nos 4 cas suivis est en faveur de cette hypothèse.

Une infection concomittente par le virus non A - non B pourrait aussi expliquer ces évolutions moins favorable. En effet, un de ses marqueurs sériques est détecté dans 13 de ces 22 cas (59 %).

c) La séro-conversion antigène/anticorps e apparaît donc nécessaire à la guérison des hépatopathies chroniques à VHB. Il peut cependant y avoir un certain retard entre la disparition de l'Ag e et l'amélioration anatomo-pathologique. Individuellement l'Ag e apparaît comme un excellent marqueur de l'évolutivité d'une hépatopathie à VHB.

B - L'ANTICORPS ANTI HBs

Dans notre série l'Anti HBs (2 cas) représente la seule sérologie toujours associée à une atteinte hépatique inactive sans marqueur du VHB, il pourrait témoigner de la guérison d'une infection par le VHB. Ces données recourent celles d'OMATA et Coll. (243) qui chez 26 sujets porteurs de l'anti HBs isolé, ne trouvent jamais de marqueur hépatique du VHB.

C - L'IMMUNO-HISTOLOGIE HEPATIQUE

1) - L'Ag HBs cytoplasmique

Dans notre série nous retrouvons la valeur diagnostique de plages cellulaires à fluorescence cytoplasmique bien limitée des foies normaux et sub-normaux signalée par de nombreux auteurs (44, 108, 278). Comme KRAWCZINSKI et Coll. (183) nous trouvons une relation inverse entre l'importance de l'Ag HBs cytoplasmique et le degré de l'atteinte histologique (Tableau R).

2) - L'Ag HBs membranaire

α) Fluorescence membranaire et activité hépatique : RAY et Coll. (260) puis HUANG et NEURATH (158) ont voulu relier la fluorescence membranaire à o' l'atteinte hépatique, ce n'est pas le cas dans notre série. L'étude des seuls cas porteurs de l'Ag HB s (Tableau C) ou une étude globale de tous nos cas porteurs de marqueurs hépatiques du VHB (Tableau S) aboutit au même résultat : prédominance de la fluorescence membranaire au cours des hépatopathies inactives, respectivement 36 % et 27 % contre 13 % et 19 %. Ces résultats recourent des travaux antérieurs (65, 103). Cette discordance peut s'expliquer par un biais de recrutement, ou plutôt, par une technique différente, RAY et Coll. et HUANG et NEURATH pratiquent un chauffage préalable de leurs lames. Il faut aussi noter que la majorité des équipes travaillant sur hépatocytes isolés n'ont jamais mis en évidence de fluorescence membranaire au cours des hépatites chroniques (6, 26) et que DIENSTAG et BAHN (87) au cours des infections par le VHB n'ont pas pu mettre en évidence de cytotoxicité dirigée contre des cellules d'hépatome exprimant l'Ag HBs sur leur membrane. Nous pensons que l'aspect de fluorescence membranaire de l'Ag HBs peut correspondre aussi bien à une localisation proche de la membrane que sur la membrane elle-même. Il pourrait refléter une phase du cycle de réplication viral proposé par GUDAT et BIANCHI (132). Le micro environnement cellulaire et la réponse immunitaire du malade modifieraient les durées respectives des différentes phases expliquant la plus grande fréquence de certains aspects et leur inconstance.

β) Fluorescence membranaire et réplication virale : Tableau T). Nous trouvons une plus grande fréquence de fluorescence membranaire chez les sujets porteurs de l'antigène que de l'anticorps e (37 % contre 94 % mais cette différence n'est pas significative. La corrélation trouvée par GUDAT et BIANCHI (134) ne ressort pas nettement de notre étude.

3) - L'Ag HBc nucléaire

α) Comme d'autres auteurs avant nous (44, 264) nous retrouvons la prédominance d'une fluorescence nucléaire dans un nombre modéré de noyaux au cours des hépatopathies actives (66 % contre 39 %) Tableau C. Cette différence n'est cependant pas significative. Il faut noter sa diminution dans 5 cas parallèlement à l'amélioration de l'atteinte hépatique.

β) L'absence d'Ag HBc nucléaire associé à la détection d'Ag HBs cytoplasmique est associé dans 91 % des cas à une atteinte hépatique inactive, ce qui est classique (44, 264).

TABLEAU R - Répartition de l'Ag HBs dans le foie des porteurs de l'Ag HBs sérique avec marqueur hépatique du VHB.

HBS cyto Ana.Path.	0	±	+	++	mb +	nb
Inactifs	3 9 %	3 9 %	8 24 %	13 39 %	12 36 %	33
Actifs	4 27 %	5 33 %	5 33 %	1 7 %	3 13 %	15

TABLEAU S - Rapport entre la présence d'Ag HBs membranaire et l'activité hépatique.

Ag HBs Foie	mb +	mb -	nb
Actif	6 18 %	28 82 %	34
Inactif	19 27 %	51 73 %	70

TABLEAU T - Rapport entre l'Age et l'Ag HBs membranaire.

	Ag HBs mb +	Ag HBs mb -	nb
Ag e +	7 37	12 63	19 40
Ag e -	7 24	22 76	29 60
nb	14 29	26 71	48

4) - CONCLUSION

L'immuno-histochimie a une valeur surtout indicative : une quantité modérée d'Ag HBc nucléaire associée à peu d'Ag HBs cytoplasmique est très évocatrice d'une affection hépatique active, réciproquement l'absence d'Ag HBc nucléaire et l'abondance de l'Ag HBs cytoplasmique se voit surtout dans les hépatopathies non évolutive.

V - SYNTHESE PATHOGENIQUE ET IMPLICATIONS PRATIQUES POUR LA SURVEILLANCE ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS CHRONIQUES PAR LE VHB

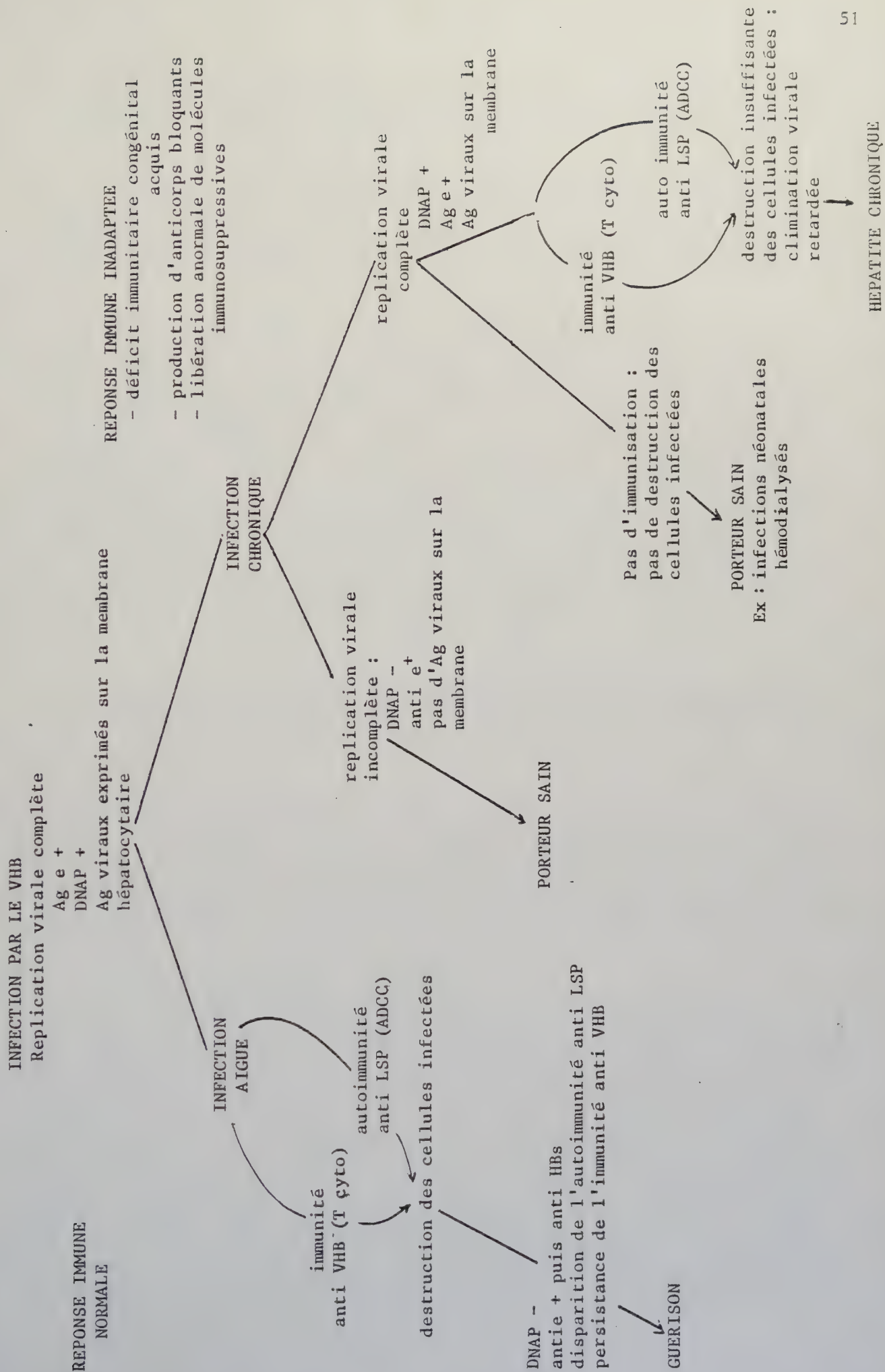
A - SYNTHESE PATHOGENIQUE

A partir des résultats de notre étude et de ceux publiés dans la littérature nous pouvons proposer le schéma pathogénique suivant : (Tableau U)

- Toute infection par le VHB s'accompagne d'une replication virale complète traduite par la détection dans le sérum de l'Ag e avant l'élévation des transaminases (59, 186). Cette réplication est accompagnée de l'expression d'antigènes viraux sur la membrane des hépatocytes (265, 5).

- 1) - Chez la majorité des sujets ces antigènes viraux vont induire une réaction immune suffisante dirigée contre le VHB (354, 189, 14) et, parallèlement, contre la LSP (84, 209). Cette réaction immunitaire va entraîner la destruction des cellules infectées par des mécanismes qui peuvent être multiples (voir la revue bibliographique). Les mieux documentés sont une lymphocytotoxicité T dirigée contre l'Ag HBs (9, 90) et une lymphocytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) dirigée contre la LSP (94, 169). Les particules virales sont neutralisées par les anticorps anti HBs (201) et la fin de l'infection virale est annoncée par la disparition précoce de l'Ag e, l'apparition de l'anti e puis de l'anti HBs. On ne retrouve plus alors d'antigènes viraux au niveau du foie. L'immunité dirigée contre la LSP disparaît (191) alors que l'immunité contre l'HBV persiste (64). C'est le schéma de l'infection aiguë typique par le VHB.
- 2) - Chez certains sujets, au contraire, la réponse immune peut être inadap-
tée : soit en raison de déficits immunitaires précédant l'infection :
congénitaux (3) ou acquis (125, 337), soit en raison d'une libération
trop prolongée, de molécules immuno-suppressives induites par l'infec-
tion virale (40, 64) soit, enfin, en raison de la production d'anti-
corps bloquants en trop grande quantité masquant les cellules infectées
à la réponse immune (147, 269). On aboutit alors à une infection chroni-
que qui peut évoluer de différentes façons.
 - a) Il peut y avoir une replication virale, mais incomplète. Dans le foie on trouve de l'Ag HBs mais pas d'Ag HBc. La cellule infectée sécrète surtout des particules virales défectives. Ceci se traduit sérologiquement par la présence d'Ag HBs d'anti HBc et d'anti e, l'activité DNA polymérase n'est pas détectable. Les antigènes viraux ne sont pas exprimés sur la membrane. Il n'y a pas d'immunisation cellulaire contre les antigènes du VHB ni contre la LSP. On est en présence de porteurs sains de l'Ag HBs.

TABLEAU U - Evolution des infections par le VHB en fonction de la réponse immune de l'hôte.



b) La replication virale peut être complète. On trouve donc dans le sérum de l'Ag HBs, de l'Anti HBc, de l'anti e, et une activité DNAP polymérase, les antigènes viraux sont exprimés sur la membrane hépatocytaire. Il y a deux possibilités :

α) Le sujet tolère son infection. Il ne s'immunise ni contre les antigènes du VHB, ni contre la LSP. Dans le foie on trouve de très nombreuses cellules contenant de l'Ag HBs et de l'Ag HBc. C'est le cas, rare en occident, fréquent en Afrique et en Orient des infections néo-natales, c'est aussi des sujets immuno-déprimés comme les hémodyalisés.

β) Le sujet développe une réaction immune contre le VHB insuffisante pour éliminer rapidement le virus, mais suffisante, parallèlement à une réponse anti LSP, pour détruire des cellules hépatiques. Notre étude, si elle confirme le parallélisme entre la destruction cellulaire et la replication virale, ne permet pas d'affirmer le rôle de l'Ag HBs membranaire dans les phénomènes de cytolyse. L'Ag HBc, trouvé sur la membrane par HUANG et NEURATH ou même l'Ag e pourraient, tout aussi bien, jouer le rôle principal. Cependant l'absence de détection de l'antigène HBS sur la membrane hépatocytaire n'exclue pas sa participation, la faible sensibilité de l'immuno-fluorescence pouvant ne pas détecter une quantité d'antigène membranaire suffisante pour entraîner une lyse cellulaire due aux lymphocytes T cytotoxiques (357). Dans le foie on trouve de l'Ag HBc dans un nombre limité de cellules, l'Ag HBs cytoplasmique varie inversement avec l'atteinte hépatique. Nous avons aussi montré que ce type d'infection tendait à une élimination retardée du VHB.

B - IMPLICATIONS PRATIQUES POUR LA SURVEILLANCE ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS CHRONIQUES PAR LE VHB

1) - La détection de l'Ag e

permet de définir, chez les sujets ayant une atteinte hépatique inactive, un groupe à biologie anormale et, chez les malades présentant une hépatite chronique active, un groupe à évolution défavorable. On a aussi décrit l'évolution défavorable de certaines HCP porteurs de l'Ag e (57). Il est donc logique de surveiller tous les porteurs chroniques de l'Ag e par un contrôle biologique et au moins initialement, anatomo-pathologique.

2) - Au cours des hépatopathies actives à VHB

nous avons retrouvé l'efficacité inconstante et incertaine des traitements immuno-suppresseurs déjà décrite (364). Dans notre série, la plus grande quantité de noyaux porteurs de l'Ag HBc chez les immuno-déprimés et la persistance des marqueurs sériques du VHB au cours de leur évolution, l'atténuation des manifestations biologiques chez certains malades lors de l'instauration d'un traitement immuno-suppresseur sont en faveur de l'induction d'une meilleure tolérance du virus, induite d'autant plus facilement que la replication est peu importante ou que la réaction immune spontanée est faible. L'activité évoluant parallèlement à la replication virale complète, on est amené à proposer un traitement spécifiquement antiviral qui doit être utilisé isolément, sans immuno-suppresseur, pour permettre l'élimination du virus par une réponse immune normale avant l'installation de lésions hépatiques irréversibles. Des résultats de traitements par l'interféron (79) et par la Vidarabine (36, 254) sont en faveur de ce protocole. Les hépatopathies, après apparition de

l'anti e, évoluant spontanément de façon favorable, on pourrait se contenter d'un traitement immuno-suppresseur modéré ou même d'une abstention thérapeutique en fonction de l'anatomo-pathologie hépatique.

- 3) - Si ces thérapeutiques font la preuve de leur efficacité et de leur
inocuité on pourra les proposer aux HCP et aux porteurs sains en
raison d'une possible évolution vers la cirrhose et, surtout, l'hépatome
et des risques de contagion.

- oOo -

CONCLUSIONS

L'étude sérologique et immuno-histologique de 127 cas d'hépatopathies chroniques présentant au moins un marqueur du virus de l'hépatite B a permis d'aboutir aux conclusions suivantes.

Dans le sérum, au cours des infections chroniques par le VHB, l'évolution des marqueurs viraux suit la même séquence que celle des infections aiguës, suggérant une même évolution naturelle, quoique très ralentie et incomplète, vers l'élimination du virus. Ainsi l'Ag HBs toujours associé à l'anti HBc, peut être associé à l'antigène ou à l'anticorps HBe. Ce dernier apparaît toujours avant la séroconversion Ag HBs anticorps HBs et disparaît avant les anticorps anti HBs et anti HBc.

Dans le foie l'Ag HBc nucléaire est présent chez tous les malades ayant de l'Ag HBs et de l'Ag HBe dans leur sérum, chez 61 % de ceux qui ont de l'Ag HBs et de l'anticorps HBe et chez 54 % de ceux qui ont de l'anti HBs et de l'anti HBc. Il peut donc y avoir une replication virale sans Ag HBs dans le sérum.

L'étude parallèle en paraffine et en congélation de deux fragments d'une même biopsie hépatique dans 79 cas conduit à préférer la congélation pour la recherche de l'antigène HBs membranaire et révèle une discordance dans 37 % des cas, traduisant une hétérogénéité de l'atteinte hépatique.

Parmi 67 cas sans Ag HBs sérique, 19 seulement n'avaient pas de marqueur du VHB dans le foie, 18 avaient de l'Ag HBc nucléaire isolé, 30 à la fois de l'Ag HBs et de l'Ag HBc. Ces cas ne diffèrent pas des porteurs de l'Ag HBs par leur activité biologique ou histologique mais par leur évolution plus favorable. Dans 35 d'entre eux, un marqueur sérologique du virus NON A - NON B a été détecté. La corrélation significative existant entre la présence d'une fluorescence nucléaire de type Ag HBc sans Antigène ou Anticorps HBs sérique, et la détection d'un marqueur sérologique du virus NON A - NON B suggèrent la possibilité soit d'une infection simultanée par les deux virus, soit une réaction croisée entre les marqueurs sérologiques des virus de l'hépatite NON A - NON B.

Outre sa valeur étiologique, la détection des marqueurs du VHB a un intérêt pronostique. La présence de l'Ag HBe ne permet pas de préjuger de la sévérité de l'atteinte hépatique. Par contre, elle individualise au sein de chaque groupe anatomo-clinique une catégorie de cas biologiquement plus actifs. La séro-conversion antigène/anticorps HBe serait nécessaire avant le passage à un stade évolutif inactif. L'anti HBs sans anti HBc, jamais associé à des marqueurs hépatiques du VHB ou à une hépatopathie évolutive, traduit la guérison de l'infection. L'absence d'Ag HBc nucléaire est associée à une atteinte hépatique inactive dans 91% des cas. La quantité d'Ag HBs cytoplasmique est inversement proportionnelle à l'atteinte hépatique. Enfin, la présence d'Ag HBs membranaire ne permet pas, dans cette série, d'affirmer la distinction anatomo-clinique entre HCP et HCA.

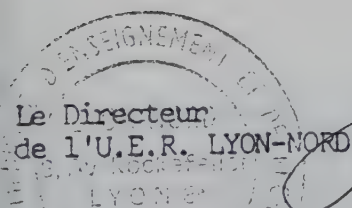
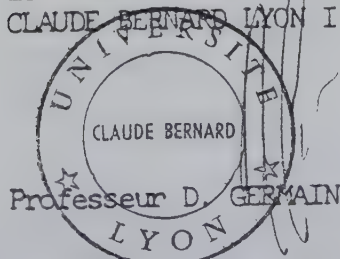
Au total, cette double étude sérologique et immunohistologique de tous les marqueurs du VHB, telle que nous l'avons réalisée, permet seule de déterminer la vraie proportion d'hépatopathies chroniques liées à une infection virale et d'en préciser l'évolutivité et le pronostic. Elles conduisent à envisager une approche thérapeutique plus rationnelle avec utilisation d'un anti-viral lors de la phase de réplication active Ag HBe positive et en cas de positivité de l'anti HBe immuno-suppression prudente ou abstention thérapeutique.

Le Président de la Thèse

psitt

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le **18 DEC. 1979**

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I



Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

- 1 - ACERO D., BRUGUERA M., RODES J.
Prognostic value of antigen in acute hepatitis type B.
Dig 1976, 14, 490.

- 2 - AFROUDAKIS A.P., ASHCAVAI M., PETERS R.L. et al.
The immunohisto-chemical detection of HBsAg in liver tissue of serologically HBsAg negative patients (abstr).
Am. J. Clin. Pathol. 66 ; 461-462.

- 3 - AGARWAL S.S., BLUMBERG B.S., GERSTLEY B.J., LONDON W.T., SUTNICK A.O. & LOEB L.A. (1970)
DNA polymerase activity as an index of lymphocyte stimulation : studies in Down's Syndrome.
J. Clin. Invest. 49, 161.

- 4 - AIKAWA T., SAIRENZI H., FURUTA S. et al.
Seroconversion from hepatitis BEAj to anti HBe in acute hepatitis B virus infection.
N. Engl. J. Med. 1978, 298, 439-441.

- 5 - ALBERTI A., REALDI G. & TREMOLADA F. (1975)
HBs antigen on liver cell surface in viral hepatitis.
Lancet i, 346.

- 6 - ALBERTI A., REALDI G., TREMOLADA F., SPINA P.
Liver cell surface localization of hepatitis B antigen and of immunoglobulins in acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis.
Clin. Exp. Immunol., 1976, 25, 396-402.

- 7 - ALBERTI A., REALDI G., BORTOLOTTI F., RIGOLI A.M.
T. lymphocyte cytotoxicity to HBs Ag coated target cells in hepatitis B virus infection.
Gut., 1977, 18, 1004-1009.

- 8 - ALBERTI A., DIANA S., SCULARD G.H., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Detection of a new antibody system with Dane particles in hepatitis B virus infection.
Brit. Med. J. 1978, 11, 1956-1058.

- 9 - ALBERTI A., CRIVELLARO R., REALDI G.
Serum factors blocking lymphocyte cytotoxicity to HBs Ag coated target cells in acute and chronic active hepatitis.
Ital. J. Gastro., 1978, 10, 256.

- 10 - ALBERTI A., DIANA S., SCULLARD G.H., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Fulland empty dane particles in chronic hepatitis B virus infection.
Gastroenterol 1978, 75, 869-874.
- 11 - ALBERTI A., EDDLESTON A.L.W.F., WEBER O.C.P., WILLIAMS R.E.D.
HBs Ag on isolated hepatocytes in immune reactions in liver diseases.
Pitman Press. 1979, p. 80.
- 12 - ALARCON-SEGOVIA D., RUIZ ARGUELLOS A., FISHBEIN B.
Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear
cells through Fc receptors.
Nature 1978, 271, 69.
- 13 - ALARCON-SEGOVIA D., RUIZ ARQUELLOS A., LLORENTE L.
Antibody penetration into living cells.
J. Immunol. 1979, 122, 1855-62.
- 14 - ALDERSHVILE J., DIETRICHSON O., HARDT F., NIELSEN J.O., SKINKOJ P.
Humoral and cell mediated immunity to hepatitis B virus antigen in
acute and chronic liver disease.
Scand. J. Gastroenterol., 1977, 12, 917-922.
- 15 - ALEXANDER J. MAC NAB G., SAUNDERS R.
Studies a in vitro production of hepatitis B surface antigen by a
human hepatonia celle line.
Perspect. virol 1978, 10, 103-117.
- 16 - AL-GHAZZOULI I.K., DONHOE R.M., HUANG K.U., SASS B., PETERS R.L.,
KELLOFF G.J.
Immunity to virus free syngeneic tumor cell transplantation in the
Balb/c mouse after immunization with homologous tumor.
J. Immunol., 1976, 117, 2239.
- 17 - ALLISON A.C.
On the role of mononuclear phagocytes in immunity against viruses.
Prog. Med. Virol. 1974, 18, 15-31.
- 18 - ALLISON A.C.
Open discussion of new information and invited discussion of mansuered
questions.
In Viral hepatitis VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. ed. Franklin
institute Press. 1979, p. 593-626.
- 19 - ALMEIDA J.D., WATERSON A.P.
Immune complexes in hepatitis.
Lancet, 2, 983-986, 1969.

- 20 - ALMEIDA J.D., RUBENSTEIN D., STOTT J.
New antigen-antibody system in australia antigen positive hepatitis.
Lancet II, 1971, 1225-1227.
- 21 - ALPERT E., ISSELBACHER K.J. & SCHUR P.H. (1971)
The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis :
complement component studies.
New Engl. J. Med. 285, 185.
- 22 - ALTER H.J., SEEFF L.B., KAPLAN P.M., Mac AULIFFE V.J., WRIGHT E.C.,
GERIN J.L., PURCELL R.H., HOLLAND P.V., ZIMMERMAN H.J.
Type B hepatitis.
New England. J. Med. 1976, 295, 903-913.
- 23 - ANDERSON D.S., CHISARI F.U.
Deficient adherent and mitogen induced suppressor cell function in
hepatitis B infection.
Gastroenterol, 1979, 76, 1273.
- 24 - ARICO'S, RIZZETTO M., CRIVELLI O., CANESE M.G., ZANETTI A.,
PONZETTO A., FERRARI G., BONINO F., PERA A., VERME G.
The clinical and immunological significance of a new antigen/antibody
system (δ/anti δ) in chronic carriers of the HBs Ag.
Ital. J. Gastroenterol., 1978, 10, 146-151.
- 25 - ARNOLD W., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.M., HESS G., KNOLLE J.
The diagnostic significance of intrahepatocellular hepatitis-B-surface-
antigen (HBs Ag), hepatitis-B-core-antigen (HBc Ag) and IgG for the
classification of inflammatory liver diseases.
Klin. Wschr., 1975, 53, 1069-1074.
- 26 - ARNOLD W., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.M., HESS G., KNOLLE J.
The diagnostic significance of intrahepatocellular hepatitis-B-Surface-
antigen (HBs Ag), hepatitis-B-core-antigen (HBc Ag) and IgG for the
classification of inflammatory liver diseases.
Klin. Wschr., 1975, 53, 1069-1074.
- 27 - ARNOLD W., NIELSEN J.O., HESS G., KNOLLE J., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.M.
Correlation of the e antigen/antibody-system with intrahepa tocellular
HBc Ag and HBs Ag in HBs Ag-positive accute and chronic liver diseases
and healthy carriers, 14, 29. Gut. 1977, 18, 994.
- 28 - ARNOLD M., PURCELL R.H., HESS G., KNOLLE J., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H.
Anti-HBc-titer DNA polymerase and intrahepatocellular HBc Ag in asymp-
tomatic HBs Ag carriers.
Digestion., 14, (1976), 459.
- 29 - ARNOLD W., NIELSEN J.O., HARDT F. & MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H. (1977)
Localisation of HBe antigen in nuclei of hepatocytes in HBs Ag-positive
liver disease.
Gut. 18, 994.

- 30 - ARNOLD W., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H.
Immune complexes of HBc Ag/anti HBc in nuclei of HBs Ag positive chronic liver disease.
N. Engl. J. Med. 1977, 296, 818.
- 31 - ARNOLD W. cité dans MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., HUTTEROTH T.H.
Auto antibodies against liver membrane antigens in chronic active liver diseases, in immune reactions in liver diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. Ed. Pitman Press 1979, p. 12-20.
- 32 - BACH J.F.
Immunologie.
Flammarion 1976, p. 315.
- 33 - BALZANO A., AMBROGIO G., DEUTE B., DEL VECCHIO BLANCO C., COLTORTI M.
Tand B lymphocytes in HBs Ag chronic carriers and in chronic active liver disease.
Ital. J. Gastroenterol., 1978, 10, 256.
- 34 - BANG F.B.
Genetics of resistance of animals to viruses.
Adv. Virus Res., 1978, 23, 269-348.
- 35 - BARKER L.F., ALMEIDA J.D., HOOFNAGLE J.H., GERETY R.J., JACKSON D.R.
Mc. GRATH P.
Hepatitis B core antigen : immunology and electron microscopy.
J. Virol., 1974, 14, 1552-1558.
- 36 - BASSENDINE M.F., CHADWICK R.G., SALMERON J., SHIPTON J., THOMAS H.C.
and SHERLOCK S.
Treatment of HBs Ag positive chronic liver disease with adenine arabinoside.
Royal free Hospital, London, 14 th meeting of the EASL DUSSELDORF 1979, 31.
- 37 - BEASLY P., TREPO C., STEVENS C.
SZMUNESS W relation of e antigen to vertical transmission of hepatitis B virus to their infants.
Amer. J. Epidemiol. 1977, 105, 94-98.
- 38 - BEORCHIA S., TREPO C., BETUEL H., TOURAINE J.L., MOSKOWTCHENKO J.F., REVILLARD J.P., TRAEGER J. and SEPETJIAN M.
Interest of HBe Ag in the study of immunogenetic factors, influencing HBV infections in hemodialysed and kidney transplant patients.
In transplantation and Clinical Immunology, 1978, vol. X, pp. 44-49.
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford.
- 39 - BERG P.A.
Immune response in acute viral hepatitis.
Clinics. Gastroenterol. 1974, 3, 255-275.

- 40 - BERG P.A.
Serum blocking factors in immune reactions in liver diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAM B.R. Ed.
Pitman Press 1979, p. 84.
- 41 - BERQUIST K.R., PETERSON J.M., MURPHY B.L., EBERT J.W., MAYNARD J.E.,
PURCELL R.H.
Hepatitis B antigens in serum and liver of chimpanzee acutely infected
with hepatitis B virus.
Infect. Immun. 1975, 12, 601-605.
- 42 - BERQUIST K.R., MAYNARD J.E., MURPHY B.L.
Infectivity of serum containing HBs Ag and antibody to e antigen.
Lancet, 1976, 1026-1027.
- 43 - BERTOLD H., GISSMAN L., BATSFORD S.U.
Anti HBc IgM : an early parameter of HBV infection.
European association against virus diseases, MUNICH 5-7 septembre 1979.
- 44 - BIANCHI L., GUDAT F.
Hepatitis B : viral antigens and histology reflect state of immune
response.
Path. Res. Pract. 1979, 164, 4-16.
- 45 - BIANCHI F.B., ZAULI D., GUARRIERO-BOBYLEVA V.
Liver membrane antibodies.
In Immune reactions in liver disease.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. Ed. Pitman Press.,
1979, p. 27-28.
- 46 - BLUMBERG G.S., ALTER H.J. & VISNICH S. (1965)
A "new" antigen in leukaemia sera.
JAMA 1965, 191, 541.
- 47 - BLUMBERG B.S. & MELARTIN L. (1970)
Australia antigen and lepromatous leprosy studies in South India
and elsewhere.
Int. J. Lepr. 1970, 38, 60.
- 48 - BORIES P., COURSAGET P., GOUDEAU A., DEGOTT C., MAUPAS P.,
BENHAMOU J.P.
Antibody to hepatitis B core antigen in chronic active hepatitis.
Br. Med. J., 1978, i, 396-397.
- 49 - BREINIG M.C., WRIGHT L.L., Mc GEORGE M.B., MARAHAN P.S.
Resistance to vaginal or systemic infection with herpes simplex
virus type 2.
Arch. Virol., 1978, 57, 25-34.

- 50 - BRO-JORGENSEN K.
The interplay between lymphocytic choriomeningitis virus, immune function and hemopoiesis in mice.
Adv. Vir. Res, 1979, 22, 327-369.
- 51 - BRUMPT I., MANN G.F., ZUCKERMAN A.J.
Biological activity of hepatitis B antigen in cell culture.
J. Med. Virol. 1978, 3, 157-164.
- 52 - BRZOSKO W.J., MADALINSKI K., KRAWCZYNSKI K., NOWOSLAWSKI A.
Duality of hepatitis B antigen and its antibody. I - Immunofluorescence studies.
J. Infect. Dis., 1973, 127, 424-428.
- 53 - BUFFET C., BRIANTAIS M.J., CHAPUT J.C., RAIN B., MARTIN E., ETIENNE J.P.
Detection of australia antigen in the liver by immunofluorescence and orcein staining.
Dig. 15, 227, 1977.
- 54 - CAMPBELL R.A., MORRIS D.R., BARTAS D., DAVES G.D., BARTOS F., BYRD W.J., JACOBS D.M., AMASS M.S.
Influence of synthetic polyamines on in vitro response of immuno competent cells.
Adv. Polyamines Res. 1978, Vol. 2, p. 71-83.
- 55 - CAPORASO N., DE CARLO R., DEL VECCHIO BLANCO C., COLTORTI M.
Antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis in South Italy.
Ital. J. Gastro., 1978, 10, 256.
- 56 - CAPPEL R., VAN BEERS D., MAES F., TAPPET M., CADRANEL S.
Significance of persisting IgM anti HBc antibodies in hepatitis B virus infection. European association against virus diseases.
Munich, 5-7 septembre 1979.
- 57 - CHADWICK R.G., GALIZZI J., HEATHCOTE J., LYSSIOS T., COHEN B.J., SCHEUER P.J. and SHERLOCK S.
Chronic persistent hepatitis : hepatitis B virus markers and histological follow up.
Gut., 20, 372-377, 1979.
- 58 - CHESS L., ROCKLIN R.E., Mc DERMOTT R.P., DAVID J.R., SCHLOSSMAN S.F.
Leucocyte inhibitory factor : production by purified human T and B lymphocytes.
J. Immunol. 1975, 115, 315-317.
- 59 - CHEVALLIER-QUEYRON P.
Le système e au cours des infections à virus HB.
Thèse LYON 1978.

- 60 - CHIARAMONTE M., HEATHCOTE J., CREES M. & SHERLOCK S.
The detection by 4 techniques of hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and the determination of HBs Ag and anti HBs titres in patients with chronic liver disease.
Gut. 1977, 18, 1.
- 61 - CHIARAMONTE M., GIANI G., DE LAZZARI F., FLOREANI A., FAGIOLO U., NACCARATO R.
Peripheral lymphocytes in HBs Ag positive and HBs Ag négative chronic active hepatitis and in HBs Ag asymptomatic carriers, 14 th meeting of EASL, 1979, Düsseldorf, 129.
- 62 - CHISARI F.U., ROUTENBERG J.A., FLIALA M., EDGINGTON T.S.
Extrinsic modulation of human T lymphocytes E rosette function associated with prolonged hepatocellular injury after a viral hepatitis.
J. Clin. Invest. 1977, 59, 134-142.
- 63 - CHISARI F.V., ANDERSON D.S.
Deficient suppressor cell function in hepatitis B virus infection.
Fed. Proc. 1979, 38, 4909.
- 64 - CHISARI F.V., ROUTENBERG J.A., ANDERSON D.S., EDGINGTON T.S.
Cellular immune reactivity in HBV induced liver disease.
In viral. Hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R. ed.
Franklin Institute Press., 1979, p. 245-266.
- 65 - Cité dans la discussion sur le traitement des hépatites :
In immune reactions in liver diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. Ed.
Pitman Press. 1979, p. 313-314.
- 66 - COCKRANE A.M.G., MOUSSOUROS A., THOMSON A.D., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Antibodydependent cell-mediated cytotoxicity against isolated hepatocytes in chronic active hepatitis.
Lancet 1976, II, 441-4.
- 67 - COCKRANE A.M.G., Open discussion
In immune reactions in liver diseases
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. ed.
Pitman Press. 1979, p. 28-30.
- 68 - COHEN B.J.
The IgM antibody response to the core antigen of hepatitis B virus.
J. Med. Virol., 1978, 3, 141-150.
- 69 - COLOMBO M., VERNACE S.J., PAROMETTO F.
Tand B lymphocytes in patients with C.A.H.
Clin. Exp. Immunol. 1977, 30, 4-9.

- 70 - COURROUCE-PAUTY A.M., PLACON A.
E antigen and anti e in two categories of chronic carriers of hepatitis B surface antigen.
Vox. Sang., 34, 4, 231-238, 1978.
- 71 - COURROUCE-PAUTY A.M.
HBs Ag Subtypes.
International Symposium on viral hepatitis München 1979, 13.
- 72 - DAEMER R.J., FEINSTONE S.M., PURCEU R.H.
Detection of HBs Ag in hepatoma cell line using immuno fluorescence in viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin institute Press.
1979, p. 724.
- 73 - DANE D.S., CAMERON C.H., BRIGGS M.
Virus like particles in serum of patients with australia antigen associated hepatitis.
Lancet 1970, I, 695-698.
- 74 - DEGALOCZY C., JENKINS P.J., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Suppressor cell defect in chronic hepatitis : a consequence rather than a cause of the disease.
14 th meeting of the E.A.S.L. 1979, DUSSELDORF, 138.
- 75 - DEGOS F., TRON F., BACH J.F., BENHAMOU J.P.
Le virus B est-il responsable de toutes les hépatites chroniques actives ?
Gastroenterol. Clin., Biol., 1978, 2, 852.
- 76 - DE HORATIUS R.J., HENDERSON C., STRIKLAND R.G.
Lymphocytotoxins in acute and chronic hepatitis.
Clin. Exp. Immunol. 1976, 26, 21-27.
- 77 - DEINHARDT F.
Hepatitis in primates.
Adv. in virus research, 1976, vol. 20, 113-157.
- 78 - DE MOURA M.C., VERNACE S.J., PARONETTO F.
Cell mediated immune reactivity to hepatitis B surface antigen in liver disease.
Gastroenterol., 1975, 69, 310-3.
- 79 - DESMYTER J.
Use of interferon and interferon inducers in chronic hepatitis B
In immune reactions in liver diseases. EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P.
WILLIAMS R. Ed. Pitman Press. 1979, p. 268-274.

- 80 - DEUTSCH G.F., SPENCE L.
Virus like particles in the liver and their relationship to australia antigen.
Lancet 1972, I, 447.
- 81 - DOHERTY P.C., EFFROS R.B., BEUNIN K.J.
Cell-mediated immunity in virus infections : influenza virus and the problem of the self-un ulf discrimination.
Perspect. Virol. 1978, 10, 73-88.
- 82 - DONEA B. & ANDRE A.
Intérêt clinique de l'anticorps anti-HBc.
42ème congrès français de médecine, LIEGE 1979.
- 83 - DONAHOE R.M., HUANG K.Y.
Interferon preparation and phagocytosis in vivo.
Infect. Immunol. 1976, 13, 1250.
- 83 bis - DUDLEY F.J., FOX R.A., SHERLOCK S.
Relationship of hepatitis associated antigen to acute and chronic liver injury.
Lancet 1971, II, 1-3.
- 84 - DUDLEY F.J., GIUSTINO V., SHERLOCK S.
Cell mediated immunity in patients positive for hepatitis associated antigen.
Brit. Med. J., 1972, 4, 754.
- 85 - EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Inadequate contibody response to HB Ag or T-cell defect in development of active chronic hepatitis.
Lancet 1974, I, 1543-1545.
- 86 - EDDLESTON A.L.W.F.
Immune response to the liver specific membrane lipoprotein.
In Immune Reactions in Liver Diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. ed.,
Pitman Press., 1979, p. 2-11.
- 87 - DIENSTAG J.L., BAHN A.K.
Enhanced cell-mediated cytotoxicity in chronic hepatitis B virus infection.
13 th meeting of the AASLD november 1979.

- 88 - EDGINGTON T.S., CHISARI S.V.
Immune response to hepatitis B virus coded and induced antigens in chronic active hepatitis in immune reactions in liver diseases.
Ed. EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R.
Pitman Medical, 1979, p. 44-60.
- 89 - ELEFThERIOU N., THOMAS H.C., HEATHCOTE J., SHERLOCK S.
Incidence and clinical significance of e antigen and antibody in acute and chronic liver disease.
Lancet, 1975, 1171-1173.
- 90 - EL SHEIKH N., OSMAN C.G., CULLENS H., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
T lymphocyte mediated cytotoxicity in HBs Ag positive liver disease.
Clin. Exp. Immunol., 1978, 31, 158-165.
- 91 - ENDO Y., GUDAT F., BIANCHI L., MIHATSCH M., GASSER M., STALDER G.A., SCHMID M.
Anti HBc in Rahmen der hepatitis B virus infektion.
Schweiz. Med. Wschr. 1978, 108, 363-373.
- 92 - ERARD P.
Technical study of the leucocyte migration inhibition test in agarose.
Clin. Exp. Immunol., 1974, 18, 439-448.
- 93 - EVANS R., RILEY V.
Circulating interferon in mice infected with the lactic deshydrogenase elevating virus.
J. Gen. Virol. 1978, 3, 449-452.
- 94 - FACCHINI A., STEFANINI G.F., BERNARDI M., MIGLIO F., GASBARRINI G., LABO G.
Lymphocytotoxicity test against rabbit hepatocytes in chronic liver disease.
Gut. 1978, 19, 189-193.
- 95 - FAUCON DELATTRE M.T.
Données cliniques et biologiques obtenues chez 113 donneurs de sang porteurs chroniques d'antigènes HBS
Thèse LYON, 1979.
- 96 - FAURE A., CHARRIER G., STEINBUCH M.
Detection of immune complexes in viral hepatitis, use of labelled Clq test.
Abstract du XVII Congress of the international society of hematology, Paris 1978.
- 97 - FAY O., TANNO H., RONCORONI M., EDWARDS V.M.
Pronostic amplication of the e antigen of hepatitis B virus.
JAMA, 1977, 238, 2501-2503.

- 98 - FEINMAN S.V., BERRIS B., SINCLAIR J.C., WROBEL D.M., MURPHY B.C.
MAYNARD J.E.
E Ag and anti e in HBs Ag carriers.
Lancet 1975, II, 1173-1174.
- 99 - FEINMAN S.V., BERRIS B., COOTER N., SINCLAIR J.C., WROBEL D.M.
Longitudinal prospective study of the HBs carrier state.
Gastroenterol. 1978, 75; 963.
- 100 - FIELD A.M., CASSART Y.E.
Specificity of Ah antibody.
Lancet 1971, II, 91.
- 101 - FINLAYSON N.D., KROHN K., ANDERSEN K.E., PRINCE A.M.
Interrelationships of hepatitis B antigen and autoantibodies in
chronic liver disease.
Gastroenterol. 1972, 63, 646-652.
- 102 - FREI P.C., DESAULES M., KRAFFT T.
Cell mediated immune response to purified HBs Ag in HBV infections.
In Viral Hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIT R. Ed.
Franklin Institute Press., 1979, 267-273.
- 103 - FURUTA S., KIYASAWA K., NAGATA K., AKAHANE Y., ODA M.
HBs Ag on celle menbrane in symptome, free carriers.
Lancet 1975., 2, 227.
- 104 - FURUTA S., NAGATA A., KIYOSAWA K., TAKAHASHI T., AHAHANE Y., ODA M.
HBs antigen, HBc antigen and virus like particles in liver tissue.
Gastroenterol. Jap. 1975, 10, 208-214.
- 105 - FURUTA S., KIYASAWA K., NAGETA A.
Clinical significance of e Ag/anti e with special reference to HBc
Ag in the liver.
Gastroenterology Jap. 1977, 12, 460-465.
- 106 - GALILIU-ELIAKIN M., SLAVIN S., SCHLESINGER M.T.
T and Blymphocytes in acute and chronic hepatitis
Clin. Immunol. Immunopathol, 1974, 2, 353-360.
- 107 - GELFAND S.G. (1974)
Agammaglobulinaemia associated with Australia antigen positive
chronic active hepatitis.
Portgrad. Med. 1974, 55, 263.
- 108 - GERBER M.A., HADZIYANNIS S., VISSOULIS E., SCHAFFNER F.,
PARONETTO F., POPPERH.
Hepatitis B antigen : nature and distribution of cytoplasmic antigens
in hepatocytes of carriers.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1974, 195, 863-867.

- 109 - GERBER M.J., PHUANGSALE A., VITTAL S.B.V., DOURDOUREKAS D.,
STEIGMANN F., FLOWDUS B.F.
Cell mediated immune response to hepatitis B antigen in patients
with liver disease.
Am. J. Digest., 1974, 19, 637.
- 110 - GERBER M.A., HADZIYANNIS S., VERNACE S., VISSOULIS C.
Incidence and nature of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes.
Lab. Invest., 1975, 32, 251-256.
- 111 - GERBER M.J., PHUANSAB A., VITTAL S.B.V., DOUDOUREKAS D., STEIGMANN F.
CLOWDUS B.
Cell mediated immune response to hepatitis B antigen in patients with
liver disease.
Dig. Dis. 1974, 19, 637-643.
- 112 - GERBER M.A., SARNO E., VERNACE S.J.
Immune complexes in hepatocytic nuclei of HB Ag positive chronic
hepatitis.
New Engl. J. Med., 1976, 294, 922-925.
- 113 - GERBER M.A., ZAPPI T., VERNACE S.J., PARONETTO F.
Antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B surface
antigen positive and negative chronic hepatitis.
J. Inf. Dis., 1977, 135, 1006-1009.
- 114 - GERIN J.L., SHIH J.W.K., Mac AULIFFE V.J., PURCELL R.H.
Antigens of hepatitis B virus : failure to detect HBe antigen on the
surface of HBs Ag forms.
J. Gen. Virol. 1978, 38, 561-566.
- 115 - GERIN J.L., SHIH J.W.K.
Structure of HBs AG and HBc Ag.
In viral hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R. Ed.
Franklin institute 1979, 147-153.
- 116 - GEUBEL A.P., KELLER R.H., SUMMERSKI W.H.J., DICKSON E., TOMASI F.B.,
SHORTER R.G.
Lymphocyte cytotoxicity and inhibition studied on autologous liver
cells.
Gastroenterol. 1976, 71, 450-456.
- 117 - GIBSON P.E., RUPARELIA K.
Occurrence of e antigen in acute hepatitis.
J. Clin. Pathol. 1977, 30, 925-927.
- 118 - GLASGOW L.A., HANSHAW J.B., MARIGAN J.C., PETRALLI J.K.
Interferon and cytomegalovirus in vivo and in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1967, 125, 843-849.

- 119 - GLEICH G.J., STABO J.D.
Chronic active liver disease with common variable ley hypogammaglobulinemia.
MAYO Clin. Proc. 1979, 54, 127-30.
- 120 - GOCKE D.J
Immune complex phenomena associated with hepatitis.
In viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin institut Press., 1979, p. 277-283.
- 121 - GOOD R.A. & PAGE A.R.
Fatal complications of viral hepatitis in two patients with agammaglobulinaemia.
Amer.J. Med. 1960, 29, 804.
- 122 - GOUDEAU A., COURSAGET P., DRUCKER J., MAUPAS Ph., BORIE Ph., BENHAMOU J.P.
HBs Ag négative chronic active hépatitis related to hepatitis B virus.
Med. Microbiol. Immunol. 1978, 166, 231-237.
- 123 - GRADY G.F., and the US National heart and lung collaborative study group
Relation of e antigen to infectivity of HBs antigen positive inoculations among medical personnel.
Lancet, 1976, 2, 492-494.
- 124 - GRADY G.F., KAPLAN M.M., VYAS G.N.
Antibody to hepatitis B core antigen in chronic hepatitis and primary bilious cirrhosis.
Gastroenterol, 1977, 72, 590-593.
- 125 - GRANGE M.J., ERLINGER S., TEILLET F., SCHLEGAL N., BARGE J. & DEGOTT C.
A possible relationship to treatment between hepatitis-associated antigen and chronic persistent hepatitis in Hodgkin's disease.
Gut. 1973, 14, 433.
- 126 - GREAVES M.F.
Virus "receptors" on lymphocytes.
Scand. J. Immunol. 1976, 5 suppl. 5, 113-123.
- 127 - GREEN W.R., NOWINSKI R.C., HENNEY C.S.
The generation and specificity of cytotoxic T cells raised against in syngeneic tumor cells bearing AKR/Gross murine leukemia virus antigens.
J. Exp. Med. 1979, 150, 51-66.

- 128 - GREGORY P.B., SAWLNEY V., SMITH J., ROBINSON W.
The clinical significance of markedly elevated levels of dane particle associated DNAP.
Gastroenterol. 1979, 76, 1283.
- 129 - GOUDEAU A., MAUPAS P., COURSAGET G.P., DRUCKER J.
Detection of HBV antigen and DNA in hepatoma tissue
In viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin Institute Press. 1979, p. 725.
- 130 - GUDAT F., BIANCHI L., SONNABEND W. et al.
Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B.
Lab. Invest. 32, 1-9, 1975.
- 131 - GUDAT F., BIANCHI L., HBs Ag
A target antigen on the liver cell in : membrane alterations as basis of liver injury.
Ed. POPPER H., BIANCHI L., REUTTER W.M.T.P., 1976, p. 171-178.
- 132 - GUDAT F., BIANCHI L.
Evidence for phasic sequences in nuclear HBc Ag formation and cell membrane directed flow of core particles in chronic hepatitis B.
G.E. 1977, 73, 1194-1197.
- 133 - GUDAT F., BIANCHI L., FINCH M., KREY G., ANDO Y.
Nuclear fluorescence of liver cells for Ig G in viral hepatitis.
Klin. Wochsch. 1977, 55, 329-336.
- 134 - GUDAT F., FROESNER G., DEINHARDT F., BIANCHI L., RI
RIA for HBc Ag and anti HBc : diagnostic relevance in histologically and serologically controlled hepatitis patients negative for HBe Ag markers in immunodiffusion.
Ital. J. Gastroenterol. 1978, 10, 157.
- 135 - GUILLET G., FIGET D., CLAUDY A., THIVOLLET J.
Fixation in vitro des anticorps anti nucléaires.
Nouv. Presse Med. 1978, 8, 869.
- 136 - HALLER O., ARNHEITER H., GRESSER I., LINDENMANN J.
Genetically determined interferon dependent resistance to influenza virus in mice.
J. Exp. Med. 1979, 149, 601-612.
- 137 - HEBERMAN R.B., DJEU Y., KAY H.D., ORTALDO J.R., RICCARDI C., BONNARD G.D.
HOLDEN H.J., FAGNANI R., SANTONI A., PUCCHETTI P.
NK Cells : characteristic and regulation.
Immunol. Riv. 1979, 44, 43-70.

- 138 - HESS G., WAGNER J., ARNOLD W., PURCELL R.H., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H.
Anti HBc titer in HBe and anti HBe positive asymptomatic HBs Ag carriers.
Z. Immunitätsforsch Immunobiol. 1978; 154, 208-217.
- 139 - HESS G., ARNOLD W., HOFF W., WITT D., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H.
Etiology of hepatitis B surface antigen negative chronic hepatitis.
Dig. 1979, 19, 202-209.
- 140 - HILL D.A., WALSH J.H., PURCELL R.H.
Failure to demonstrate circulating interferon during incubation period
and acute stage of transfusion. Associated hepatitis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, 136, 853-856.
- 141 - HIRSCHMAN S.Z., VERNACE S.J., SCHFFNER F.
DNA polymerase in preparation containing australia antigen.
Lancet 1971, 1, 1099-1103.
- 142 - HIRSCHMAN S.Z.
Integrator enzyme hypothesis for replication of hepatitis B virus.
Lancet 1975, II, 436.
- 143 - HODGSON H.J.F., WANDS J.R., ISSELBACHER K.J.
Alteration in suppressor cell activity in chronic active hepatitis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1978, 75, 1549-53.
- 144 - HOOFNAGLE J.H., GERETY R., NILY
Antibody to hepatitis B core antigen is a sensitive indicator of
hepatitis B virus replication.
New Engl. J. Med., 1974, 290, 1336-1340.
- 145 - HOOFNAGLE J.H., SEEF L.B., BALES Z.B., GERETY R.J., TABOR E.
Serologic response in HB.

In viral hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin
institute Press. 1979. 219-242.
- 146 - HOPF U., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.M., FREUDENBERG J.
Localization of a membrane antigen at cell surface of isolated
hepatocytes.
Clin. Exp. Immunol., 1974, 16, 117-124.
- 147 - HOPF U., ARNOLD W., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.M. & al.
Studies on the pathogenesis of chronic inflammatory liver diseases.
1. Membrane fixed IgG on isolated hepatocytes from patients.
Clin. Exp. Immunol. 22 (1975), 1.

- 148 - HOPF U., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., DIETRICH M.
Detection of receptors for Ig G and the third complement component on isolated hepatocytes.
Dig. 1976, 14, 458.
- 149 - HOPF U., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., DIETRICH M.
Demonstration of binding sites for IgG Fc and the third complement (C3) on isolated hepatocytes.
J. Immunol. 117 (1976), 639.
- 150 - HOPF U., SCHAEFER H.E., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H.
The role of parenchymal and non parenchymal liver cells in the hepatic clearance activity for immune complexes.
14 th meeting of the EASL, Septembre 1979, 68.
- 150 bis - HOTCHIN J.
The role of transient infection in arena virus production.
Prog. Med. Virol. 1974, 18, 81-93.
- 151 - HOULE G., GLADU Y., MARLEAU D., RICHER G.
Inhibition de la migration des leucocytes humains par l'antigène de surface des virus B.
Union Med. Canada, 1977, 106, 677-682.
- 152 - HOWARD C.R., BURRELL C.J.
Structure and nature of hepatitis B antigen.
Prog. Med. Virol. 1976, 22, 36-103.
- 153 - HOWARD C.R., ZANETTI A.R., TAHL S., ZUCKERMAN A.J.
Viral antigens and antibodies in hepatitis B infection.
J. Clin. Pathol. 1978, 31, 681-687.
- 154 - HOWLETT S.A., Mc GUIGAN J.E.
Inhibition of macrophage migration in response to hepatitis B antigen.
Gastroenterology, 1975, 69, 960-969.
- 155 - HUANG S.N., GROH V.
A study on antibodies produced with liver tissue containing Australia antigen and virus like particles.
Lab. Invest. 1973, 29, 743-750.
- 156 - HUANG S.N., GROH V., BEAUDOIN J.G., DAUPHINEE W.D., GUTTMAN R.D., MOREHOUSE D.D., ARONOFF A., GAULT H.
A study on the relationship of virus like particles and australia antigen in liver.
Hum. Path. 1974, 5, 109-222.

- 157 - HUANG S.
Structural and immune reactive characteristics of hepatitis B core antigen.
Amer. J. Med. Sci. 1975, 270, 131-9.
- 158 - HUANG S.N., NEURATH A.R.
Immunohistologic demonstration of hepatitis B viral antigens in liver with reference to its significance in liver injury.
Lab. Invest. 40, 1-17, 1979.
- 159 - HUSBY G., STRICKLAND R.G., CALDWELL J.L., WILLIAMS R.C. Jr.
Localization of T and B cells and alpha fetoprotein in hepatic biopsies from patients with liver disease.
J. Clin. Invest. 1975, 56, 1198-1209.
- 160 - HUTTEROTH T.H., MEYER ZUM BUSCHENGELDE K.H.
Clinical relevance of liver specific lipoprotein.
Acad. Hepato. Gastroenterol., 1978, 25, 243-253.
- 161 - HUTTEROTH T.H., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H.
Spontaneous and ADCC in chronic active hepatitis.
Fed. Proc. 1979, 38, 4907.
- 162 - IBRAHIM A.B., VYAS G.N., PERKINS H.A.
Immune response to hepatitis B surface antigen.
Infect. Immunol., 1975, 11, 137-141.
- 163 - IMAI M., YANASE Y., NAJIRI T., MIYAKAWA Y., MAYUNI M.
A receptor for polymerized human and chimpanzee albumins on hepatitis B virus particles cooccurring with HBe Ag.
Gastroentérol. 1979, 76, 242-7.
- 164 - IRWIN G.R., HIERHOLZER W.T., CIMIS R., MAC COLLUM R.W.
Delayed hypersensitivity in hepatitis B.
J. Infect. Dis., 1974, 130, 580-587.
- 165 - ITO K., NAKAGAWA J., OKIMOTO Y., NAKANO H.
Chronic hepatitis migration inhibition of leucocytes in presence of australia antigen.
New. Engl. J. Med., 1972, 285, 1005.
- 166 - JACQUES E., DE VILLIERS D., THOMAS H.C., SHERLOCK S.
Lymphocytes mediated cytotoxicity for Chang liver cells in acute and chronic liver disease.
Gut. 1976, 17, 389.

- 167 - JOSEPH B.S., OLDSTONE M.B.A.
Immunologic injury in measles virus infection II suppression of
immune infection through antigenic modulation.
J. Exp. Med. 1975, 142, 864-76.
- 168 - JOKELAININ P.T., KROHN K., PRINCE A.M., FINLAYSON N.D.C.
Electron microscopic evaluation on virus like particules associated
with SH antigen.
J. Virol. 1970, 6, 685.
- 169 - KAKUMY S., HARA T., GAJI H., SAKAMATO N.
Lymphocyte cytotoxicity against Chang liver cells in chronic active
liver disease Cell.
Immunol. 36, 46-53, 1978.
- 170 - KANAGASUNDARAM N., LEEVY C.M.
Serum LIF in liver disease.
Gastroenterol., 1978, 75, 970.
- 171 - KALINKAVA L.
Morphopathologie hepatocyttaire et antigenicite australia.
Thèse Strasbourg 1978.
- 172 - KATCHAKI J.N., SIEM T.H., NROWNER R.
Serological evidence of presence of HBs Ag undetectable by conventional
radio immuno assay in anti HBc positive blood donors.
J. Clin. Pathol. 1978, 31, 837-839.
- 173 - KAWANISHI H.
In vitro morphological studies on antibody dependant non immune
lymphocyte mediated cytotoxicity in chronic active liver disease.
Am. J. Dig. Dis. 1978, 23, 97-109.
- 174 - KAWANISHI H.
Morphologic association of lymphocytes with hepatocytes in chronic
liver diseases.
Arch. Pathol. Lab. Med. 1977, 101, 286-290.
- 175 - KAWANISHI H.
Hepatitis B Ag in hepatocytes of chronic active liver disease.
Arch. Pathol. Lab. Med. 1979, 103, 157.
- 176 - KEW M.C.
Hepatoma and the HBV.
In viral hepatitis,
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. ed. Franklin institute Press. 1979,
439-450.

- 177 - KLATSKIN G.
Persistent HB antigenemia : associated clinical manifestations and hepatic lesion.
Amer. J. Med. Sci. 1975, 270, 33-40.
- 178 - KLOPPPEL G., SEIFERT G., LINDNER H., DAMMERMAN R., SACK H.J., BERG P.A.
Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and P.B.C.
Virchows Archiv. (Pathol. Anat.), 1977, 373, 143-160.
- 179 - KNOLLE T., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., BOLTE J.P., BERGER J.
Celluläre Immunrelationen gegenüber dem hepatitis assoziierten antigen und homologen leberspezifischen protein bei akuten H.A.A. positiven hepatitisen.
Klin. Wochschr. 1973, 51, 1172-1174.
- 180 - KNOLLE J., NORN M., HESS G., ARNOLD W., BITZ H., MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.M.
Die charakterisierung der klinische gesunden hepatitis B Ag Trager.
Klin. Wochen. 1976, 54, 576-578.
- 181 - KOJIMA M., UDO K., TAKSAKASHI H., TSUDA F., ITOH Y., MIYAKAWA Y., MAYUMI M.
Correlations between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver.
Gastroenterology 1977, 73, 664-667.
- 182 - KOSS O.E., THORSTEINSSON L., FØRRE Ø., RITLAND S.
Possible impaired monocyte function in peripheral blood of patients with chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis.
14 thr. EASL, DUSSELDORF september 1979, 197.
- 183 - KRAWCZINSKI K., NAZAREWICZ T., BRZOSKO W.J., NOWOSLAWSKI A.
Cellular localization of hepatitis associated antigen in livers of patients with different forms of hepatitis.
J. Inf. Dis., 1972, 126, 372-377.
- 184 - KRUGMAN S., OVERBY L.R., MUSHAWAR J.K., LING C.M., FROSNER G.C., DEINHARDT F.
Viral hepatitis B.
N.E.J.M., 1979, 300, 101-106.
- 185 - KRUGMAN S.
Incubation period of type B hepatitis.
N.E.J.M., 1979, 300, 625.
- 186 - LAMK.C., REDECKER A.G., MASLEM J.W.
E antigen of hepatitis B virus in relation to phase of acute illness.
Gastroenterol. 1976, 71, 917.

- 187 - LANSK C., TONG M.J., RAKELA J.
Release of e antigen from a Dane particle rich preparation of hepatitis B virus.
Infect. Immunol. 1977, 16, 403.
- 188 - LAMOTHE F., LAURENCIN-PICHE J., COTE J., GUEVIN R., VIALLET A., RICHER G.
Detection of surface and core antigens of hepatitis B virus in the liver of 164 human subjects.
Gastroenterology, 1976, 71, 102-108.
- 189 - LEE W.M., REED W.D., MITCHELL C.G., GALBRAITH R.M., EDDLESTON A.L.W.F., ZUCKERMAN A.J., WILLIAMS R.
Cellular and humoral immunity to hepatitis B surface antigen in active chronic hepatitis.
Brit. Med. J., 1975, 1, 705-708.
- 190 - LEE W.M., REED W.D., MITCHELL C.G., WOOLF I.L., DYMCK I.W., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Cell-mediated immunity to hepatitis B surface antigen in blood donors with persistent antigenemia.
Gut. 1975, 16, 416.
- 191 - LEE W.M., REED W.D., OSMAN C.G., VAHRMAN J., ZUCKERMAN A.T., WILLIAMS R.
Immune response to the hepatitis B surface antigen and liver specific lipoprotein in acute type B hepatitis.
Gut. 1977, 18, 250-257.
- 192 - LEEVY C.M., POPPE R.H., SHERLOCK S.
Diseases of the liver and biliary tract year book.
Medical Publishers. 1978.
- 193 - LING C.M., MUSHAWAR I.K., OVERBY L.R., BERQUIST K.R., MAYMARD J.E.
Hepatitis B antigen and its correlation with other serological markers in chimpanzees.
Infect. Immunol., 1979, 24, 352-356.
- 194 - LODMELL D.L., NIVA A., YAGASHI K., NOTKINS A.L.
Prevention of cell to cell spread of herpes simplex virus by leucocytes
J. Exp. Med., 1973, 137, 706.
- 195 - LONDON W.T.
Observations on hepatoma.
In viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. ed. Franklin institute Press. 1979, 455-460.
- 196 - LUCAS C.J., UBEL S., POSTMA J.C., REZCE A., GOLAMA J.M.D.
Activation of measles virus silently infected human lymphocytes.
J. Exp. Med. 1978, 148, 940-52.

- 197 - LUSTIG H.J., BIANCO C.
Antibody mediated cell cytotoxicity in a defined system : regulation by antigen antibody and complement.
J. Immunol. 1976, 116, 253-260.

- 198 - MAC AULIFFE V.J., PURCELL R.H., LEBOUVIER G.L.
E a third hepatitis B antigen.
New Engl. J. Med. 1976, 294, 779-782.

- 199 - MAGNIUS L.O., ESPMARK J.A.
New specificities in australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants.
J. Immunol. 1972, 109, 1017-1021.

- 200 - MAGNIUS L.O.
Characterization of a new antigen antibody system associated with hepatitis B surface antigen.
Vox Sang. 1978, 34, 231-241.

- 201 - MANDEL B.
Neutralization of animal viruses.
Adv. Virus. Res. 1978, 23, 205-268.

- 202 - MADALINSKI K., SZLACHELSKA-BUDKOWOKEN A.A. & BROZOSKO W. (1974)
DEAE-cellulose chromatography : a method for dissociation of soluble immune complexes of hepatitis B antigen.
J. Inf. Dis., 129, 371.

- 203 - MARCHESINI G., FORLANI G., PISIE E.
Occurence of cold reactive anti lymphocyte antibodies in acute viral hepatitis.
Rend. Gastroenterol. 1977, 9, 185-188.

- 204 - MARKENSON J.A., GERETY R.J., HOOFNAGLE J.H., BARKER L.F.
Effect of cyclophosphamide on hepatitis B virus infection and challenge in chimpanzees.
J. Infect. Dis. 1975, 131, 79-87.

- 205 - MASUDA T., SUGA S., KODAMA M., ISOKAWA T., MIHARA K., KUNO S., TAMAMURA K.
Clinical observations of the HBe antigen and anti HBe.
Iryo 1978, 32, 55-60.

- 206 - MAZZUR S., SZMUNESS W.
Summary of workshop A-5 : chronic carriers of HBs Ag.
In viral hepatitis VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R. Ed. Franklin Press. 1979, 661-663.

- 207 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., MIESCHER P.A.
Liver specific antigens. Purification and characterization.
Clin. Exp. Immunol. 10, (1972), 89.
- 208 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., KOSSLING F.K., MIESCHER P.A.
Experimental chronic active hepatitis in rabbits following
immunization with human liver proteins.
Clin. Exp. Immunol. 10 (1972) 99.
- 209 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., HUTTEROTH T.H.
Autoantibodies against liver membrane antigen in chronic active liver
diseases.
In Immune Reactions in Liver Diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. Ed.
Pitman Press., 1979, p. 12-20.
- 210 - MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H., MANNS M., HUTTEROTH T.H., HOFF U.,
ARNOLD W.
LM antigen and LSP : two different target antigens involved in the
immunopathogenesis of chronic active hepatitis.
Clin. Exp. Immunol. 1979, 37, 205-212.
- 211 - MICHALAK T., NOWOSLAVSKI A.
Hepatitis B virus in nucleoli of liver cells.
N.E.J. Med. 1977, 297, 787-788.
- 212 - MILLER J., SMITH M.G.M., MITCHELIC G.
Cell mediated immune reactivity to a human liver specific antigen in
patients with active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis.
Lancet, 1972, 11, 296.
- 213 - MILLER D.J., DWYER J.M., KLATSKIN G.
Identification of lymphocytes in percutaneous liver biopsy cores.
Gastroentero, 1977, 72, 1199.
- 214 - MILLER D.J.
Nature of the mononuclear cells in the infiltrates in immune reactions,
in liver disease.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R., Ed. Pitman Press,
1979, p. 83-84.
- 215 - MIMS C.A.
Aspects of the pathogenesis of viral diseases.
Bact. Rev. 28, 30, 1964.
- 216 - MIYAKAWA Y., MAY
Characterization and clinical signification of HBe antigen.
In Viral Hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDIR. Ed. Franklin
Institute, 1979, 193-201.

- 217 - MIYAKAWA Y., MAYUMI M.
Seroconversion from HBe Ag to anti HBe in acute and chronic VHB infection
In Viral Hepatitis, VYAS G.N., COHEN N., SCHMID R. Ed. Franklin
Institute 1979, 718.
- 218 - MOODIE J., STANNARD L.M., KIPPO A.
Dane complexes in hepatitis B antigen.
J. Gen. Virol. 74, 24, 375.
- 219 - MURPHY B.C., PETERSON J.M.
Correlation between fluorescent antibody detection of hepatitis B core
antigen in liver biopsies and the presence of e antigen in the serum.
Infect. Immunol. 1976, 13, 296-297.
- 220 - MURPHY B.L., PETERSON J.M., EBERT J.W., BERQUIST K.R., MAYNARD J.E.,
PURCELL R.H.
Immunofluorescent localization of hepatitis B antigen in chimpanzees
tissues.
Intervirology, 1975, 6, 6, 207-211.
- 221 - MUSHAWAR I.K., OBERBY L.R., EROSNER G., DEINHARDT F., LING C.M.
Prevalence of hepatitis B e antigen and its antibody as detected by
radio-immunoassay.
J. Med. Virol. 1978, 2, 77-87.
- 222 - MUTCHNICK M.G., LEDERMAN H.M., MISSIRIAN A.
Helper effect on Ig G synthesis in chronic active hepatitis.
Gastroenterol. 1979, 76, 1207.
- 223 - NAGINGTON J., COSSART Y.E., COHEN B.J.
Reactivation of hepatitis after transplantation operations.
Lancet 1976, 69, 161-167.
- 224 - NAHMIAS A., DOWDLE W.R., JOSEY W.E., NAIB Z.M., PAINTER L.M., LUCE C.
Newborn infections with herpes virus hominis type 1 and 2.
J. Ped. 1969, 75, 1194.
- 225 - NAYAK N.C., SACHUEDA R., DHAR A., SETH H.N.
Demonstration of hepatitis B virus surface component in human hepato-
cellular cancer cells.
Indian J. Med. Res. 1979, 69, 161-167.
- 226 - NELSON D.S.
Immunobiology of the macrophage.
Academic Press. 1976.
- 227 - NEURATH A.R., PRINCE A.M., LIPPIN A.
Hepatitis B antigen site related to human serum protein revealed
by affinity chromatography.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1974, 71, 2663-2667.

- 228 - NEURATH A.R., TREPO C., CHEN M., PRINCE A.M.
Identification of additional antigenic sites on Dane particles and their tubular forms of hepatitis B surface antigen.
J. Gen. Virol. 1976, 30, 277.
- 229 - NEURATH A.R., STRICK N.
Host specificity of a serum marker for hepatitis B.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1977, 74, 1702.
- 230 - NEURATH A.R., STRICK N.
Association of hepatitis Be Ag determinants with the core of Dane particles.
J. Gen. Virol. 1979, 42, 645-649.
- 231 - NIELSEN J.O., DIETRICHSON O., JUHL E.
Incidence and meaning of the "e" determinant among hepatitis B antigen positive patients with acute and chronic liver diseases.
Lancet, 1974, II, 913-915.
- 232 - NIERMEIJER P., GIPS C.H., VERKER K.S., SNIJDER J.A.M.
Smooth muscle antibody immunoglobulin classes and SMA localisation in acute viral hepatitis B.
Dig. 1976, 14, 459.
- 233 - NIERMEIJER P., GIPS C.H.
Viral antibody and the infectivity of serum in hepatitis B.
New Engl. J. Med., 1978, 299, 958.
- 234 - NIERMEIJER O., GIPS C.H., HUIZENGA J.R., RINGERS J., VERKERK S., HOUTHOF H.J., HOUUVEN B., SNIJDER J.A.M., NIELSEN J.G.
IgM anti HBc as a marker of persistent and IgG anti HBc as a marker of post hepatitis B infection.
Acta Hepatogastro. 1978, 25, 360-364.
- 235 - NORKRANS G., FRASNER G., IWARSON S.
Determination of HBe Ag by RIA : prognostic implication in hepatitis B.
Scand. J. Gastroenterol 1979, 14, 289-293.
- 236 - NOWOSLAWSKI A., KRAWCZYNSKI K., BRZOSKO W.J., MADOLINSKI K.
Tissue localization of australia antigen immune complexes in acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis.
Amer. J. Pathol. 1972, 68, 31-48.
- 237 - NOWOSLAWSKI A., KRAWCZYNSKI K., NAZAREWICZ T., SHESARCZYK S.
Immunopathological aspects of hepatitis type B.
Am. J. Med. Sci. 1975, 270, 229-239.

- 238 - OHBAYASHI A., OKACHI K., MAYUMI H.
Familial clustering of asymptomatic carriers of australia antigen and patients with chronic liver disease or primary liver cancer. Gastroenterol. 1972, 62, 618-625.
- 239 - OHBAYASHI A., MATSUO Y., MAZAI T., IMAI M., MAYUMI M.
Decreasing frequencies of e antigen with age in serum of symptom free carriers of hepatitis B antigen. Lancet 1976, II, 577.
- 240 - OHBAYASHI A., NAKAMURA Y., MATSUO Y., MIYAKAWA Y., BABA K., MAYUMI M.
Honeymoon hepatitis. Lancet 1977, 1, 433.
- 241 - OHORI H., ONODORA S., ISHIDA N.
Demonstration of hepatitis Be antigen in association with intact Dane particles. J. Gen. Virol., 1979, 43, 423-427.
- 242 - OKADA K., KAMIYA I., INOMATA M.
e antigen and anti e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicator of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. New Engl. J. Of. Med. 1976, 294, 746-749.
- 243 - OMATA M., AFROUDAKIS LIEW C.T., ASKAVAI M., PETERS M.L.
Comparison of serum hepatitis B surface antigen and serum anticore with tissue HBs Ag and hepatitis B core antigen. Gastroenterol. 1978, 75, 1003-1009.
- 244 - ORFILA C., DUFFAUT M., MIGNON-CONTE M., RUMEAU J.L., BUGAT R., SUG J.M.
Localisation en immunofluorescence directe dans le tissu hépatique de l'Ag HBs, des immunoglobulines, de la fibrine et de la fraction C₃ du complément. Path. Biol., 1976, 24, 313-318.
- 245 - PARONETTO F., COLOMBO M., VERNACE S.
Cytotoxicity of lymphocytes against autochthonous and allogeneic liver cells in patients with chronic hepatitis. In immune reactions in liver disease. EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R., Ed. Pitman Press., 1979, p. 21-26.
- 246 - PERRIN L.H., TISHON A., OLDSTONE M.B.A.
Immunologic injury in measler virus infection. J. Immunol. 1977, 118, 282-290.
- 247 - PERRIN L.H., MARTIN DU PAN R., LAMBERT Ph.
Activité spécifique des lymphocytes humains après vaccination par les virus de la vaccine et de la rougeole. Schweiz. Med. Wschr. 1978, 108, 1966-1966.

- 248 - PERLMANN P.
Comment by chairman.
In Immune reaction in liver diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R., Ed. Pitman Press., 1979,
p. 37.
- 249 - PERNICE W., SODOMANN C.P., LUBEN G., SEILER F.R., SEDLECEK H.H.
Antigen specific detection of HBs Ag containing immune complexes in
the course of hepatitis B virus infection.
Clin. Exp. Im. 1979, 37, 371-380.
- 250 - PERRILLO R., CAMPBELL C., MAC DERMOTT R.
Erythrocyte rosette inhibition in chronic hepatitis B virus infection.
Gastroentero., 1979, 76, 1295.
- 251 - PICCININO F., MANZILLO G., SAGNELLI E., BALESTRIERI G.G., MAIO G.,
PASQUALE F., FELACO F.M.
The significance of the australia antigen persistent healthy carrier
status : a long term follow-up study of 34 cases.
Acta hepato-gastroenterol 1978, 25, 171-8.
- 252 - PICCARI G.C., DAL MONTE P.R., ORLANDI C., D'IMPERIO N., FORMICA G.,
PIEMONTESE A., SARTI F.
The incidence of serum anti HBc and anti HBs and tissue HBc Ag in HBs
Ag negative patients with liver disease.
European association against virus diseases München, september 5/7/1979.
- 253 - POLESKY H.F., HANSON M.
HBc Ag and liver function tests in blood donors: in viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin Institute Press. 1979,
p. 721.
- 254 - POLLARD R.B., SMITH J.L., NEAL A., GREGORY P.B., MERIGAN T.C., ROBINSON
W.S.
Effect of vidarabine on chronic hepatitis B virus infection.
JAMA 1978, 239, 1648-1650.
- 255 - PONZETTO A., ZUCCA M., MARCUCCI F., RIZZETTO M., C. ACTIS G.,
BONINO F., and GIOANNINI P.
Normal lymphocyte interferon production in adult HBs Ag-positive
chronic active liver disease.
J. Med. Virol. 1979, 4, 43-50.
- 256 - PORTER D.D.
Destruction of infected cells by immunological mechanisms.
Annu. Rev. Microbiol. 1971, 25, 283-290.
- 257 - PORTMANN B., GALBRAITH R.H., EDDLESTON A.L.W.F., ZUCKERMAN A.J.,
WILLIAMS R.
Detection of HBs Ag in fixed liver tissue, use of a modified immuno-
fluorescent technic and comparison with histochemical methods.
Gut, 1976, 17, 1-9.

- 258 - PRINCE A.M. & TREPO C. (1971)
Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
Lancet i, 1309-1312.
- 259 - RÄSÄNEN L., KARHUMÄKI E., KROHN K.
Cellular cooperation in mitogen induced human leucocyte inhibitory factor synthesis.
Cell. Immunol., 1979, 44, 395-403.
- 260 - RAY M.B., DESMET V.J., FEVERY J., DE GROOTE J., BRADBURN A.F. and DESMYTER J. (1976)
Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients.
Gastroenterology, 71, 462.
- 261 - RAY M.B., DESMET V.J., FEVERY J.
Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) in the liver of patients with hepatitis : a comparison with serological detection.
J. Clin. Pathol. 29, 89-93, 1976.
- 262 - RAY M.D.
Hepatitis B, virus antigens in tissue 1979.
Evaluation of the various procedures for the demonstration of hepatitis B, surface antigen and hepatitis B core antigen in liver tissue, p. 21.
- 263 - RAY M.D.
Hepatitis B surface antigen in the liver and serum of patients with hepatitis, p. 49.
- 264 - RAY M.D.
Intrahepatic expression patterns of hepatitis B surface and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients, p. 69.
- 265 - RAY M.D.
Development of hepatitis B in chimpanzees, p. 103.
- 266 - RAY M.D.
Bidirectionnal immune attack in the pathogenesis of hepatitis B ou hypothesis, p. 49.
- 267 - RAY M.D., DESMET V.J., BRADBUANE A.F., DESMYTER J., FEVERY J., DE GROOTE J.
Hepatitis core antigen immune-complexes in the liver of hepatitis B patients.
Clin. Exp. Immunol. 1979, 37, 15-24.

- 268 - REALDI G.
Immune complexes and hepatocytes.
In immune reactions in liver disease.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R.E., Ed. Pitman Médical.
p. 82.
- 269 - REALDI G., ALBERTI A., TREVISAN A.
Hepatocyte bound immunoglobulins in hepatitis B virus infection.
Gastroenterol 1979, 77, 605-606.
- 270 - REALDI G., ALBERTI A., TONEL M., RUGGE M., BORTOCOTTI F., CADROBBI P.
Seroconversion from hepatitis Be antigen to anti e in HBs Ag positive chronic liver disease.
In 14 th meeting of the EASL DÜSSELDORF september 1979, 255.
- 271 - REBOUL R.C.
Les hépatites chroniques, étude anatomoclinique, immunobiologique, pronostique et thérapeutique.
Thèse Lyon, 1978.
- 272 - REDEKKER A.G.
Viral hepatitis : clinical aspect.
Amer. J. Med. Sci. 1975, 270, 9-16.
- 273 - REDEKER A.G.
Advances in clinical aspects of acute and chronic liver diseases of viral origin, in viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R., Franklin institute press. 1979,
p. 425-430.
- 274 - REED W.D., EDDLESTON A.L.W.F., CULLENS H., WILLIAMS R., ZUCKERMAN A.J.,
PETERS D.K., WILLIAMS D.G., D'A. MAYCOCK W.
Infusion of hepatitis B antibody in antigen positive active chronic hepatitis.
Lancet 1973, 2, 1347-1351.
- 275 - REED W.D., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Immunopathology of viral hepatitis in man.
Pragr. Med. Virol. 1974, 17, 38-76.
- 276 - REED W.D., MITCHELL C.G., EDDLESTON A.L.W.F., LEE W.M., WILLIAMS R.
ZUCKERMAN A.J.
Exposure and immunity to hepatitis B antigen virus in a liver unit.
Lancet, 1974, 2, 581-583.
- 277 - ACUTE AND CHRONIC HEPATITIS REVISITED
Review by an International Group
Lancet 1977, II, 914, 20.

- 278 - RIZZETTO M., RIVELLIO C., SURIANI R., VERME G.
Intrahepatic localisation of the surface and core antigenic determinants associated with hepatitis B virus in biopsy samples of patients with liver disease.
Ric. Clin. Labor. 1976, VI, 41-54.
- 279 - RIZZETTO M., BONINO F., CRIVELLIO, CANESE M.G., VERME G.
Complement fixing hepatitis B core antigen immune complexes in the liver of patients with HBs antigen positive chronic disease.
Gut, 1976, 17, 837-843.
- 280 - RIZZETTO M., CANESE M.G., ARICO'S., CRIVELLI O., TREPO C., BONINO F., VERME G.
Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system (S/anti S) associated to the hepatitis B virus in the liver and in the serum of HBs Ag carriers.
Gut. 1977, 18, 997-1003.
- 281 - ROBERTS I.M., BERNARD C.C., VYAS G.N., MAC KAY I.R.
T cell dependence of immune response to hepatitis B antigen in mice.
Nature 1975, 254, 606.
- 282 - ROBINSON W.S.
The genome of hepatitis B.
Ann. Rev. Microbiol. 1977, 31, 357.
- 283 - ROBINSON W.S., SATTLER F., SIDDIQUI A.
The structure of hepatitis B virus and its DNA
International Symposium on viral hepatitis, München 1979.
Abstracts p. 10-11.
- 284 - SAGNELLI E., PASQUALE G., BONINO F., ABRICO'S., FELACO F.M., RECCHIA S., TRINCHERO P., FILIPPINI P., PICCININO F.
Dane particle associated core antigen and other markers of HBs Ag - positive patients with chronic active hepatitis : their relation to course of the disease.
14 th meeting of the EASL DUSSELDORF, september 1979, 263.
- 285 - SAMARUT C., CORDIER G., REVILLARD J.P.
Insoluble immune complexes suppress mitogen-induced proliferation of human T lymphocytes bearing Fc γ receptors cell.
Immunol. 1979, 42, 18-27.
- 286 - SAMPLINER R.E., HAMILTON F.A., TABOR E., ISERI O.A., BOUTNOTT J.K.
The natural history of the hepatitis B surface antigen chronic carrier state.
In Viral hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R., Franklin institute press. 1979, p. 716.

- 287 - SANCHEZ, TAPIAS J., THOMAS H.C., SHERLOCK S.
Lymphocyte population in liver biopsy specimen from patients with chronic liver disease.
Gut., 1977, 18, 472-475.
- 288 - SANGALLI G., FARGION S., LEGGERI D., CAPPELLINI M.D., RONCHI G., FIERELLI G.
T et B linfociti del sangue periferici e del tessuto epatico nell'epatite cronica attiva.
Osp. Magg., 1977, 72, 112-116.
- 289 - SANTOLI D., KAPROWSKI H.
Mechanisms of activation of human NK cells against tumor and virus infected cells.
Immunol. Rev. 1979, 44 125-163.
- 290 - SARNO E., GERBER M.A., VERNACE S.
Complement fixing immune complexes in the hepatocytic nuclei of patients with hepatitis B Ag positive chronic hepatitis.
Gastroenterol. 1975, 69, 862.
- 291 - SCHRODER J.W., CUNNINGHAM B.A., EDELMAN G.M.
Functional interactions of viral and histocompatibility antigen at tumor cell surface.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1975, 72, 5066-70.
- 292 - SHERLOCK S.
Active chronic hepatitis in the liver
(Gall EA Mostofi F.K. Ed.)
WILLIAMS and WILKINS, 1973, 342-360.
- 293 - SCILLITANI S., PALOMBO G., DE BAC C.
Il sistema antigen anticorpo HBc in portatori di HBs Ag : correlazioni anatomo cliniche.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1977, 53, 1749-51.
- 294 - SHORE S.L., BLACK C.M., MELEWICZ F.M., WOOD P.A., NAHMIAS A.J.
Antibody dependent cell mediated cytotoxicity to target cells infected with type 1 and 2 herpes simplex virus.
J. Immunol. 1976, 116, 194-201.
- 295 - SHOREY J., COMBES B.
Selective heat inactivations of hepatitis B antibody in sera containing both hepatitis B Ag and hepatitis B antibody.
Hepatologie Abst. 1, 238, 1973.
- 296 - SHIKATA T.
Australia antigen in liver tissue.
Jap. J. Exp. Med. 43, 231-245, 1973.

- 297 - SHIKATA T., KARASAWA T., ABE K., UZAWA T., SUZYKI H., ODA T., IMAI M., MAYUMI M., MARITSUJU Y.
Hepatitis Be antigen and infectivity of hepatitis B virus.
J. Infec. Dis. 1977, 136, 571-576.
- 298 - SMITH J.L., MURPHY B.L., AUSLANDER M.O., MAYNARD J.E., SCHALM S.S., SUMMERSKILL W.H.J., GITNICK G.L.
Studies of the "e" antigen in acute and chronic hepatitis.
Gastroenterol. 1976, 71, 208-209.
- 299 - SODOMAN C.P., HAVEMAN K., MARTINI G.A.
Cellular immune reactions in the course of virus hepatitis.
Dig. 1974, 10, 328-329.
- 300 - SOLLEY G.O., DICKSON E.R., GLEICH G.J., STABO J.D.
Chronic active liver disease with common variable hypogammaglobulinemia,
Mayo Clin. Proc. 1979, 54, 127-30.
- 301 - SPELL L.E., OSBORN J.E., WALKER D.L.
An immunocytopathogenic interaction between sensitized leucocytes and epithelial cells carrying a persistent non cytotoxic myxovirus infection.
J. Immunol. 1968, 101, 409-417.
- 302 - STARZL T.E., KOEP L.J., HALGRIMSON C.G., HOOD J., SCHROTER G.P., PORTER K.A., WEIL R. III
Fifteen years of clinical liver transplantation.
Gastroenterol. 1979, 77, 375-388.
- 303 - STERN H., WILLIAMS B.M.
Isolation of rubella virus in a case of neonatal giant cell hepatitis.
Lancet, 1966, 1, 293.
- 304 - STEVENS C.E., NEURATH R., SZMUNESS W., BEASLEY R.P., IKRAM H.
Correlations between HBe Ag/anti HBe titer, HBs Ag-associated albumin binding site and infectivity.
In viral hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R.
Franklin Institute Press. 1979, 211-214.
- 305 - STEVENSON F.K., ELLIOTT E.V.
Mediation of cytotoxic function by classes and subclasses of sheep antibody reactive with cell surface immunoglobulin idiotype and constant region determinant.
Immunol. 1978, 34, 353-358.
- 306 - STEWART II W.E.
Mechanism of antiviral action of interferon.
The interferon system 1979.
Springer Verlag Kiel New York, p. 196-222.

- 307 - STEWART II W.E.
Induction mechanism.
The interferon system, 1979.
Springer Verlag Kiel New York, p. 58-76.
- 308 - STEWART II W.E.
Non antiviral action of interferon.
The interferon system 1979.
Springer Verlag Kiel New York, p. 223-256.
- 309 - STOEBCNER P., THERY J.P., TREPO C.
Essai de localisation immuno structurale de l'Age dans les hépatocytes.
Gastroentérol. Clin. Biol. 1979, 3, 311-312.
- 310 - SUMITHRAM E., PRATHAP K.
HBs Ag-positive clinic liverdisease associated with cirrhosis and hepato cellular carcinoma in the senoi.
Cancer 1977, 40, 1618-20.
- 311 - SUTNICK A.I., LONDON W.T., BLUMBERG B.S.
Lymphocyte transformation and persistent australia antigen.
Lancet 1973, I, 1124.
- 312 - SZMUNESS W., HARLEY E.J., IKRAM H., STEVENS C.E.
Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B.
In viral hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed.
Franklin institute Press. 1979, 297-320.
- 313 - TAKAHASHI K., IMAI M., MIYAKAWA Y., IWAKIRIS S., MAYUNI M.
Duality of HBe Ag in serum of person infected by hepatitis B virus.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, 75, 1952-1956.
- 314 - TAKAHASHI K., AKAHANE Y., GOTANDA T., MISHIRO T., IMAI M., MIYAKAWA Y., MAYUMI M.
Demonstration of hepatitis Be antigen in the core of Dane particles.
J. Immunol. 1979, 122, 275-279.
- 315 - TAGE JENSEN U., ARNOLD O., DIETRICHSEN O.
Liver cell membrane antibody specific inflammatory disease.
Brit. Med. J., 1977, 1, 206.
- 316 - TAVASSOLIE H., KAWANISHI H.
Serum factor inhibition of lymphocyte proliferation and suppressor T cell function inalcoholic and chronic active hepatitis.
Gastroenterol. 1978, 75, 990.
- 317 - TAYLOR P.E., JINDAL S.L., KENNEDY D.A., POSEN G.A.
Appearance and persistence of anti body to hepatitis B core antigen.
In viral hepatitis, VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin institute Press. 1979, p. 731.

- 318 - TEN KATE F.J.W., FELTKAMP-VROOM T., HELDER W., ROSS C.R., VAN BLANKEN-STEIN M.
Demonstration of HB Ag in liver tissue.
Dig. 1974, 10, 305.
- 319 - THAMER G., GMELIN K., KOMMERELL B.
e antigen, diagnostic marker in acute viral hepatitis B.
Lancet 1976, II, 577.
- 320 - THERY J.P.
Apport de l'immunofluorescence et de la microscopie électronique à la détection hépatique de l'antigène australia au cours des hépatites virales.
Thèse médecine Grenoble 1974, n° 35.
- 321 - THESTRUP-PEDERSEN K., LADEFOZED K., ANDERSEN P.
Lymphocyte transformation test with liver specific protein and phytohaemagglutinin in patients with liver disease.
Clin. Exp. Immunol. 1976, 24, 1.
- 322 - THOMAS M., GATEAU P., NUSINOVICI N., CAROLI J.
Rapport de l'antigène Australia et des anticorps antitissus avec l'aspect histologique et l'évolution.
Med. Chir. Dig. 1973, 2, 323-331.
- 323 - THOMAS H.C., SANCHEZ-TAPIAS J., FRENI M.H., JAIN S., SHERLOCK S.
Lymphocyte populations in clonic liver disease.
Gut. 1975, 16, 828.
- 324 - THOMAS H.C., De VILLIERS D., POTTER B.J., HODGSON J., JAIN S., JEWELL D.P. & SHERLOCK S. (1978)
Immune complexes in acute and chronic liver disease.
- 325 - TOH B.H., ROBERTS-THOMPSON A.C., MATHEWS J.D., WHITTINGHAM S., MACKAY A.R.
Depression of cell-mediated immunity in old age and the immunopathic diseases, lupus erythematosus, chronic hepatitis and rheumatoid arthritis.
Clin. Exp. Immunol. 1973, 14, 193-202.
- 326 - TOLENTINO P., DIANZANI F., ZUCCA M. & GIACCHINO R.J. (1975)
Decreased interferon response by lymphocytes from children with chronic hepatitis.
J. Infect. Dis. 132, 459.
- 327 - TONG M.J., WALLACE A.M., ROBERTS D., PETERS R.L., REYNOLDS T.B.
Lymphocyte stimulation in hepatitis B infections.
New Engl. J. Med., 1975, 293, 318-322.

- 328 - TONG M.J., NIES K.M. & REDEKER A.G. (1977)
Rapid progression of chronic active type B hepatitis in a patient with hypogammaglobulinaemia.
Gastroenterol. 73, 1418.
- 329 - TREPO C.G. & PRINCE A.M. (1976)
Absence of complete homologous immunity in hepatitis B infection after massive exposure.
Ann. Int. Med. 85, 427.
- 330 - TREPO C., HANTZ O., TREPO D., VITVITSKI L., SEPETJIAN M.
Demonstration in the serum and liver of hepatitis B surface antigen carriers of two distinct components of e antigen.
Gastroenterol. Abst. 1976, 71, 931.
- 331 - TREPO C., MAGNIUS L.O., SCHAEFFER R.A., PRINCE A.M.
Detection of e antigen and antibody : correlation with hepatitis B core antigen liver disease and outcome in hepatitis B infection.
Gastroenterol. 1976, 71, 804-808.
- 332 - TREPO C.
Le système antigène - anticorps HBe, une énigme en voie de résolution.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1978, 2, 961-966.
- 333 - TREPO C., REVILLARD J.P., BERTHOUX F.
Immune complexes and pathogenesis of hepatitis B virus infection.
In immune reactions in liver diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R. Ed. Pitman Press. 1979, 69-77.
- 334 - TREPO C., HANTZ O., VITVISKI L., CHEVALLIER P., WILLIAMS A., LEMAIRE J.M., SEPETJIAN M.
Heterogeneity and significance of HBe Ag : characterization of a third specificity (e₃).
In viral hepatitis. VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMIDT R. Ed. Franklin institute Press. 1979, p. 203-209.
- 335 - TREPO C., VITVITSKI L., PICHOUX C., PERCHE G., BEORCHIAS S., SEPETJIAN M., BRETTE R.
Mise en évidence d'un antigène sérique et tissulaire au cours des hépatites virales non A - non B.
Nouv. P. Med. 1979, 8, 3539-3544.
- 336 - TREVISAN A., REALDI G., ALBERTI A., NOVENTA F.
Relationship between membrane bound immunoglobulins and viral antigens in liver cells from patients with hepatitis B virus infection.
Gastroenterol. 1979, 77, 605-606.

- 337 - TURNER G.C., WHITE G.B.
S.H. antigen in haemodialysis associated hepatitis.
Lancet 1969, II, 121.
- 338 - UNANUE E.R.
The regulation of lymphocytes function by the macrophage-immunological.
Rev. 1978, 40, 227-255.
- 339 - VERGANI D., MIELI VERGANI G., PORTMANN, TEE D.E.H., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Hepatocyte surface immunoglobulins and liver cell damage in chronic active hepatitis.
14 th meeting of the EASL DUSSELDORF september 1979, 294.
- 340 - VILLAREJOS V.M., VISONA K.A., EDUARTE A.C.E.
e antigen and age in acute and chronic type B hepatitis.
J. Med. Virol. 1978, 3, 117-125.
- 341 - VIERLING J.M., NELSON D.L., STROBER W., BUNDY B.M., ANTHONY JONES E.
In vitro cell mediated cytotoxicity in primary biliary cirrhosis and chronic hepatitis.
J. Clin. Invest. 1977, 60, 1116-1128.
- 342 - VIRELIZIER J.L., GRESSER I.
Role of interferon in the pathogenesis of viral diseases of mice as demonstrated by the action of an anti interferon serum.
J. Immunol. 1979, 120, 1616.
- 343 - VISCHER T.L.
Australia antigen in chronic hepatitis.
Hematology, 1971, 5, 248.
- 344 - VOGTEN A.J.M., SCHALM S.W., SUMMERSKILL W.J.H., SMITH J.L., GITNICK G.L. MURPHY B.L., MAYNARD J.E.
Behaviour of e Ag and Ab during chronic active liver disease : relation to AB Ag-Ab system and prognosis.
Lancet 1976, II, 126-128.
- 345 - VOGTEN A.S.M., HADZIC N., SHORTER R.G., SUMMERSKILL W.H.J., TAYLOR W.F.
Cell mediated cytotoxicity in chronic active liver disease.
Gastroenterol. 1978, 74, 883-889.
- 346 - VOGTEN J.M.
Lymphocytes cytotoxicity to autologous hepatocytes.
In Immune reactions in liver diseases.
EDDLESTON A.L.W.F., WEBER J.C.P., WILLIAMS R., Ed.
Pitman Press., 1979, p. 28.

- 347 - VUITTON D., TREPO C., ELOY R.
Foie et immunité.
Gastroent. Clin. Biol., 1977, 1, 799-820.
- 348 - VYAS G.N., PETERSON D.L., TOWNSEND R.M., DAMLE S.R., MAGNIUS L.O.,
Hepatitis Be antigen.
Science 1977, 198, 1068.
- 349 - VYAS G.N., COMPARINI S.O., OVERBY L.R., FIELDS H.A., MAYNARD J.E.
Nature of response to HBe Ag in hepatitis B: in viral hepatitis.
VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R.
Franklin institute press. 1979, p. 189-192.
- 350 - WANDS J.R., ISSELBACHER K.
Lymphocytes cytotoxicity to autologous liver cells in chronic active hepatitis.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72, 1301-1303.
- 351 - WANDS J.R., MANN E., ACPERT E., ISSELBACHER K.J.
The pathogenesis of arthritis associated with acute hepatitis B surface antigen positive hepatitis.
J. Clin. Invest. 1975, 55, 930-936.
- 352 - WANDS J.R., PERROTTO J.L., ALPERT E., ISSELBACHER K.J.
Cell mediated immunity in acute and chronic hepatitis.
J. Clin. Invest. 1975, 55, 921-929.
- 353 - WANSBROUGH-JONES, SCULLLARD G., EL SHEIKH N., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
Lymphocyte cytotoxicity to HBs Ag coated target celles.
In immune reaction in liver disease, 1977, p. 61-68.
- 354 - WARNATZ H.
Immune reactions to hepatitis B antigen in acute and chronic hepatitis.
Acta hepatogastroenterol., 1974, 21, 237-244.
- 355 - WARNATZ H., ROSCH W., GERLICH W., GUTMANN W.
Antibody dependent cell mediated cytotoxicity and cell mediated cytotoxicity to HBs Ag coated target cells in patients with hepatitis B and chronic hepatitis.
Clin. Exp. Immunol., 1979, 35, 133-140.
- 356 - WEBB J., THOMAS H.C., SHERLOCK S.
Immune function in patients with extrahepatic portal venous obstruction in 14 th meeting of the EASL DUSSELDORF. September 1979, 300.

- 357 - WELSH R.M., OLDSTONE M.B.A.
Inhibition of immunologic injury of cultured cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus.
J. Exp. Med. 1977, 145, 1449-1468.
- 358 - WHEELOCK E.F., SAND COMBES B., SCHENCKER.
Absence of circulating interferon in patients with infectious and serum hepatitis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 128, 251-257.
- 259 - WILLIAMS D.L., DILUZIO N.R.
Macrophage disfunction in murine viral hepatitis : modification by macrophage activation.
Gastroenterol 1979, 76, 1301.
- 260 - WOODRUFF J.F., WOODRUFF J.J.
T lymphocytes interaction with viruses and virus infected tissues.
Prog. Med. Virol. 1975, 19, 120-160.
- 261 - WOODRUFF J.F., WOODRUFF J.J.
T lymphocytes interaction with viruses and virus infected tissues.
Progr. Med. Virol. 1975, 19, 120-160.
- 262 - WOOLF I.I., BOYER B.E., DYMOCK I.W., RENTON P.H., STRATON F.
Asymptomatic liver diseases in australia antigen positive blood donors.
Gut. 1972, 13, 852.
- 263 - WOOLF I.L., EL SHEIKH N., CULLENS H., EDDLESTON A.L.W.F., WILLIAMS R.
HBe Ag in viral hepatitis type B.
Dig. 1978, 17, 317-322.
- 264 - WRIGHT E.C., SEEF L.B., BERK P.D., JONES A., PLOTZ P.H.
Treatment of chronic active hepatitis : an analysis of three controlled trials.
Gastroenterol. 1977, 73, 1422-1430.
- 365 - YAMADA G., NAKANE P.K.
Hepatitis B core and surface antigens in liver tissue : light and electron microscopic localization by the peroxidase-labeled antibody method.
Lab. Invest., 1977, 36, 649-659.
- 366 - YAMADA G., FEINBERG L.E., NAKANE P.K.
Hepatitis B : cytologic localization of virus antigens and the role of the immune response.
Hum. Path. 1978, 9, 93-109.

- 367 - YOSHISHAW H., ITOH Y., SIMONETTI J.P., TAKAHASHI T., MACHIDA A., MIYAKAWA Y., MAYUMI M.
Demonstration of hepatitis Be antigen in hepatitis B core particles obtained from the nucleus of hepatocytes infected with hepatitis B virus.
J. Gen. Virol. 1979, 42, 513-519.
- 368 - YEUNG-LAIWAH A.A.C., CHANDHURI A.K.R., ANDERSON J.R.
Lymphocytes transformation and leucocyte migration inhibition by Australia antigen.
Clin. Exp. Immunol., 1973, 15, 24-34.
- 369 - YEUG-LAIWATH A.A.C.
Lymphocyte transformation by Australia antigen.
Lancet, 1971, 2, 470-471.
- 370 - ZAULI D., BIANCHI F.B., GARDELLI T., VOLTA U., LENZI M., PISI E.
E and active Erosette forming cells in acute and chronic liver disease.
It. J. Gastroent., 1978, 10, 238-240.
- 371 - ZUCKERMAN A.J., HOWARD C.R.
Biochemical mechanisms of liver injury.
Virus infection of the liver 1978.
In Flater T.F. ed. New York Academic Press, 381-401.
- 372 - THOMAS H.C., POTTER B.J., ELIAS E., SHERLOCKS.
Metabolism of the third component of complement in acute type B hepatitis, HBs Ag positive glomerulonephritis, PAN and HBs Ag positive and negative chronic active liver disease.
- 373 - HALLER O., ARNHEITER H., LIDERMANN J.
Natural genetically determined resistance toward influenza virus in hemopoietic mouse chimera.
J. Exp. Med. 1979, 150, 117-126.
- 374 - NIELSEN J.P., DIETRICHSON O., ELLING P., CHRISTOFFERSEN P.
Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute hepatitis.
New Engl. J. Med. 1971, 285, 1157.
- 375 - GERETY R.R., TABOR E., HOOFNAGLE J.H., MITCHELL F.D., BARKER L.F.
Tests for HBU - associated antigens and antibodies.
In viral hepatitis. Ed. VYAS G.N., COHEN S.N., SCHMID R., Franklin institute press. 1979, p. 121-138.

